

PUBLICATIONS DE L'UNIVERSITE DE NANCY
FACULTE DES SCIENCES

THESES

PRESENTEES A LA FACULTE DES
SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE
NANCY POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR ANDRE CHEMIZARD

Ingénieur des Industries Chimiques
Attaché de Recherches au C. N. R. S.

ETUDE DE DICETOPIPERAZINES

APPLICATION A LA STRUCTURE DE L'ECHINULINE

SOUTENUES LE 30 JUIN 1965, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. J. BARRIOL Président

M. R. GAY Examineurs

M. J. LEVISALLES

THESES

PRESENTEES A LA FACULTE DES
SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE
NANCY POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR ANDRE CHEMIZARD

Ingénieur des Industries Chimiques
Attaché de Recherches au C. N. R. S.

ETUDE DE DICETOPIPERAZINES

APPLICATION A LA STRUCTURE DE L'ECHINULINE

SOUTENUES LE 30 JUIN 1965, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. J. BARRIOL

Président

M. R. GAY

Examineurs

M. J. LEVISALLES

Doyen : M. AUBRYAssesseur : M. GAYDoyens honoraires : MM. CORNUBERT - DELSARTE - URION - ROUBAULTProfesseurs honoraires : MM. CROZE - RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY - JULY - LAPORTE - EICHHORN - GODEMENT - DUBREIL - L. SCHWARTZ - DIEUDONNE - DE MALLEMANN - LONGCHAMBON - LETORT - DODE - GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT - CHAPELLE - GUERIN - WAHL - ECHEVIN.Maîtres de conférences honoraires : MM. LIENHART - PIERRETProfesseurs :

MM. URION	Chimie biologique	* GAYET	Physiologie
DELSARTE	Analyse supérieure	* MALAPRADE	Chimie
ROUBAULT	Géologie	HADNI	Physique
CAPELLE	Mécanique rationnelle	BONVALET	Mécanique appliquée
VEIULET	Biologie animale	* KERN	Minéralogie
BARRIOL	Chimie théorique	* BASTICK	Chimie
BIZETTE	Physique	DUCHAUFOR	Pédologie
GUILLIEN	Electronique	NEEL	Chimie organique industr.
GIBERT	Chimie-physique	GARNIER	Agronomie
LEGRAS	Mécanique rationnelle	* WEPPE	Minéralogie appliquée
BOLFA	Minéralogie	BERNARD	Géologie appliquée
NICLAUSE	Chimie	* CHAMPIER	Physique
FAIVRE	Physique appliquée	* REGNIER	Physico-chimie
AUBRY	Chimie minérale	* GAY	Chimie biologique
DUVAL	Chimie	* WERNER	Botanique
COPPENS	Radiogéologie	* CONDE	Zoologie
FRUHLING	Physique	STEPHAN	Zoologie
SUHNER	Physique expérimentale	EYMARD	Calcul différentiel et intégral
HILLY	Géologie	LEVISALLES	Chimie organique
LE GOFF	Génie chimique	MANGENOT	Botanique
CHAPON	Chimie biologique	Mme HERVE	Méthodes mathématiques de la physique
HEROLD	Chimie minér. industrielle		
SCHWARTZ	Exploitation minière		

* Professeur à titre personnel

Maîtres de conférences et professeurs sans chaire

MM. GOSSE	Mécanique physique	N... Probabilités et statistiques
ROCCI	Géologie	N... Mécanique (I.S.I.N.)
VUILLAUME	Psychophysiologie	N... Physique M.G.P.
Mme BASTICK	Chimie M.P.C. (Epinal)	N... Mathématiques
MM. GUDEFIN	Physique	N... Mécanique expérimentale
HORN	Physique propédeutique	N... Génie chimique
FRENTZ	Biologie animale	N... Mathématiques propédeutiques
AUROUZE	Géologie	N... Phytopathologie
MARI	Chimie (I.S.I.N.)	N... Mathématiques S.P.C.N.
LAFON	Physique (I.S.I.N.)	
FELDEN	Physique théorique et nucl.	
FLECHON	Physique M.P.C.	
VIGNES	Métallurgie	
Mlle HUET	Mathématiques S.P.C.N.	
MM. DEVIOT	Physique du solide	
BLAZY	Minéralogie appliquée (E.N.S.G.)	
BALESDENT	Thermodynamique chim. Appliquée	
JANOT	Physique M.P.C. (Epinal)	

Secrétaire Principal : M. C. CARON

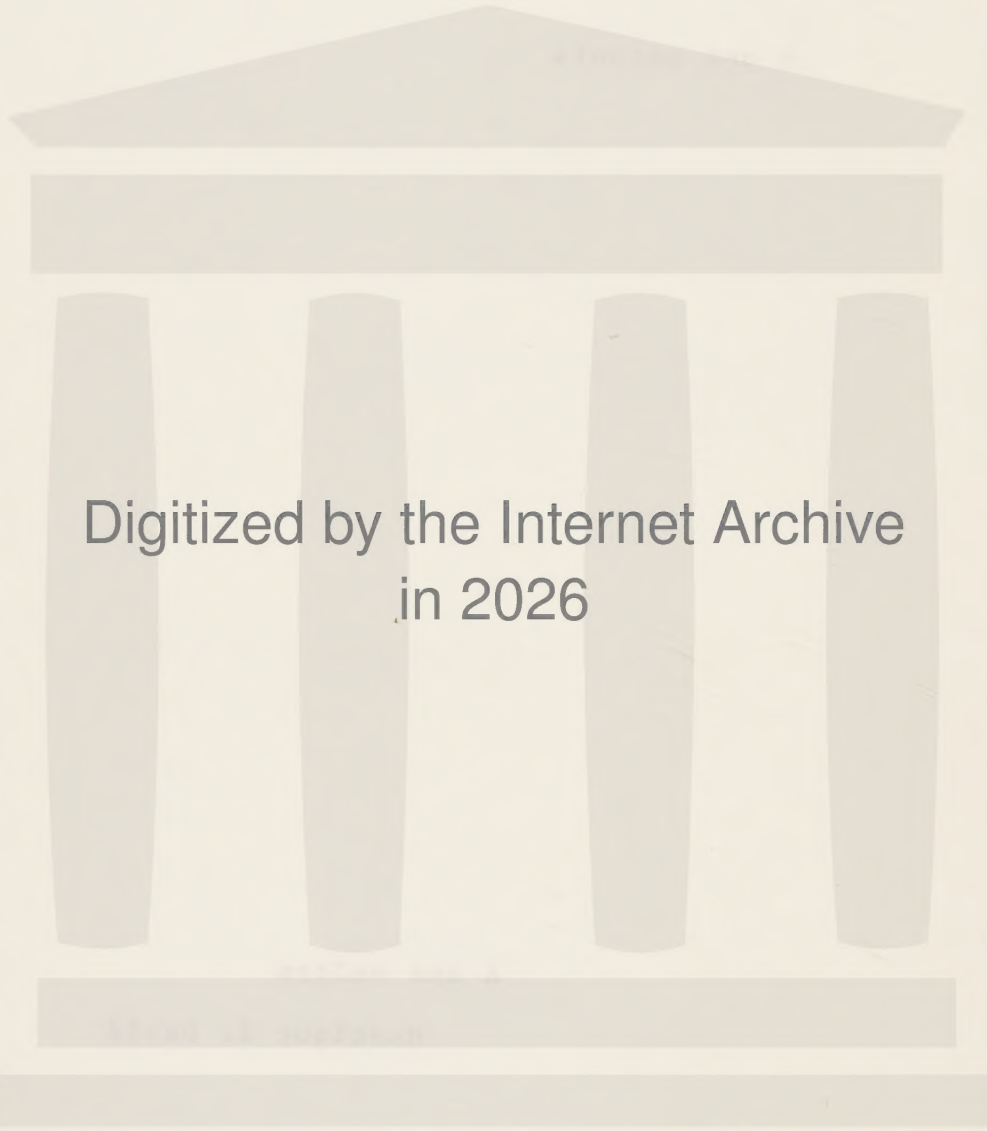
A mon épouse

A mes parents

A mon maître

Monsieur S. David

Professeur à la Faculté
des Sciences d'Orsay



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555810_0016

A V A N T - P R O P O S

=====

Le travail qui va être exposé ici, nous a été proposé par Monsieur S. David, Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay.

Il était alors Professeur à l'Université de Nancy.

La plus grande partie de ce travail a été effectuée dans son laboratoire de Nancy, et il a été terminé dans le laboratoire de Monsieur Levissalles.

Nous exprimons à Monsieur David et à Monsieur Levissalles, notre profonde gratitude, pour les conseils qu'ils nous ont continuellement prodigués, et pour la formation que nous avons acquise sous leur Direction.

Nos vifs remerciements vont également à Monsieur Barriol qui a bien voulu présider notre jury, et nous proposer notre deuxième sujet.

Enfin nous associons à ce travail tous nos camarades de laboratoire qui ont su créer l'atmosphère toujours sympathique dans laquelle nous avons pu l'effectuer.

BIBLIOGRAPHIE ET INTRODUCTION

=====

A) Echinuline

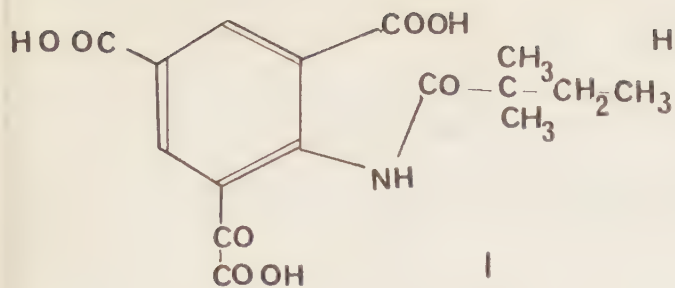
L'Echinuline est un métabolite azoté de certains *Aspergillus*.

Abondante surtout dans l'*Aspergillus Amstellodami*, elle a été découverte par Quilico et Panizzi en 1943 (1).

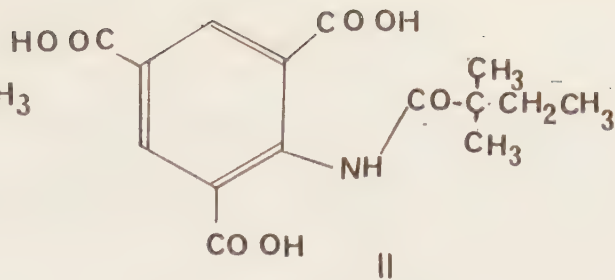
C'est une substance blanche cristalline à laquelle on a très longtemps attribué la formule brute : $C_{28}H_{37}O_2N_3$

Au cours de très nombreuses publications, Quilico et ses collaborateurs avaient dégagé plusieurs éléments essentiels de la structure, que nous allons très brièvement rappeler.

Tout d'abord ils avaient, entre 1948 et 1953, prouvé l'existence d'un noyau benzénique dans l'Echinuline et son dérivé hydrogéné (2,3,4.) après avoir isolé quatre dérivés azotés lors de l'oxydation permanganique de l'Hydroéchinuline : $C_{28}H_{43}O_2N_3$

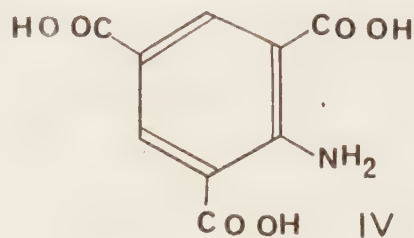
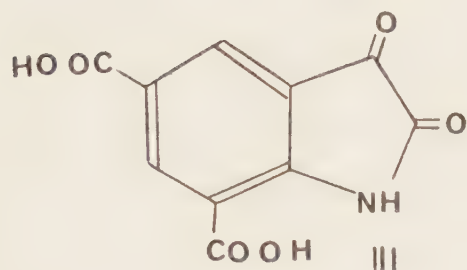


Acide cryptoéchinulinique



Acide infusible

ou acide Naadiméthyl
butyryl aminotrimésique



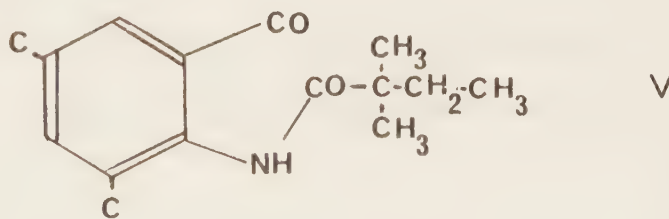
Acide xanthoéchinulinique

ou acide isatine 5,7-
dicarboxylique

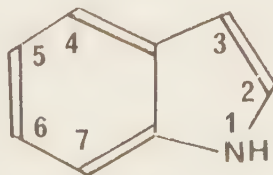
Acide protoéchinulinique

ou acide aminotrimésique

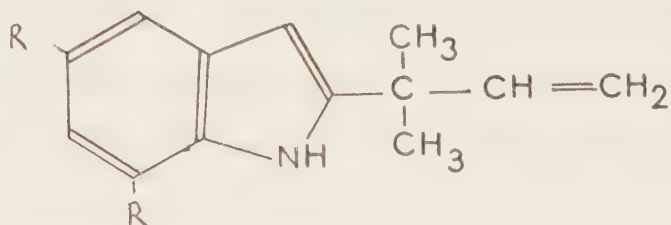
Ils mettent donc en évidence un enchaînement carbone-azote
analogue à celui-ci :



Note : Nous adopterons la numérotation suivante pour les atomes
du squelette du noyau indolique :



Plus tard, ils montrèrent la présence d'un système indolique où ils croyaient la position 3 libre : (5,6,7)



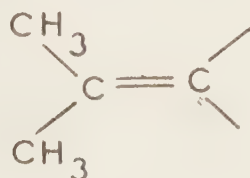
L'Echinuline était donc composée d'un noyau indolique où :

- l'atome d'azote ne portait pas de substituant.
- les positions 2,5 et 7 portaient des chaînes aliphatiques.
- la position 3 était libre.

En 1957, le groupe de Milan en vint dans son étude de la partie restante à admettre l'existence d'un cycle de dicétopipérazine, dont une partie donnait, lors de l'hydrolyse acide, une molécule de L (+) Alanine.

Ce cycle de dicétopipérazine leur paraissait fixé à la position 7 comme le laissait supposer l'isolement de l'acide cryptoechinulinique.

Par ailleurs, les substituants placés en 5 et en 7 leur paraissaient contenir le groupement : (5,9,10)



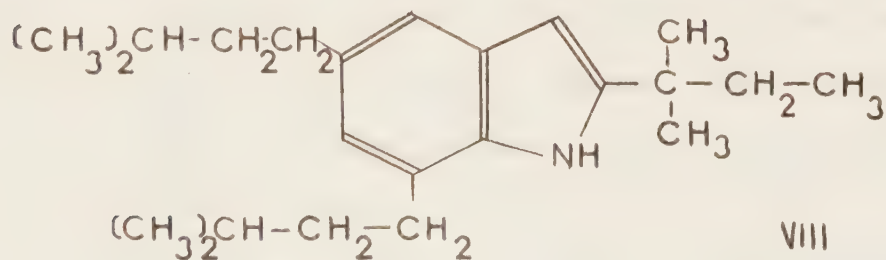
car l'ozonolyse conduisait à la formation de 1,5 molécule d'acétone par molécule de départ.

La nature du substituant de la position 2 avait été inférée par spectrométrie infrarouge (6). Il existe en effet une bande due au groupe vinyle à 917 cm^{-1} et une autre à 997 cm^{-1} . D'autre part, l'ozonolyse du produit de départ conduisait à un dégagement de formol.

Jusque dans des publications récentes (11,12,13,14), on s'accorde pour donner à l'Echinuline la formule VI (page 11) qui rassemble tous les éléments de structure précédents.

Le dérivé d'hydrogénation de l'Echinuline appelé Hexahydroéchinuline avait pour formule la formule VII.

Dans ces formules, la position 3 du système indolique était libre. Cette assertion était confirmée par l'existence d'un dérivé de l'Hydroéchinuline appelé indole de pyrolyse dont la formule est la suivante :



Cependant, dès 1960, S. David (15) signalait que certaines propriétés de l'Echinuline s'expliquaient mal si l'on admettait que la position 3 de l'indole était libre.

Il s'appuyait notamment sur le fait que la réaction co-

lorée d'Ehrlich (16) est immédiatement positive sur le dérivé de pyrolyse VIII, tout comme avec les indoles substitués en 2, en 2 et 5, enfin en 2,5 et 7 et dont la position 3 est libre, alors qu'elle n'a pas lieu dans les mêmes conditions avec l'Echinuline et l'Hexahydroéchinuline ou encore les Désoxyéchinulines qui sont les bases obtenues en réduisant les carbonyles des cycles dicétopipérazines par LiAlH_4 .

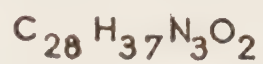
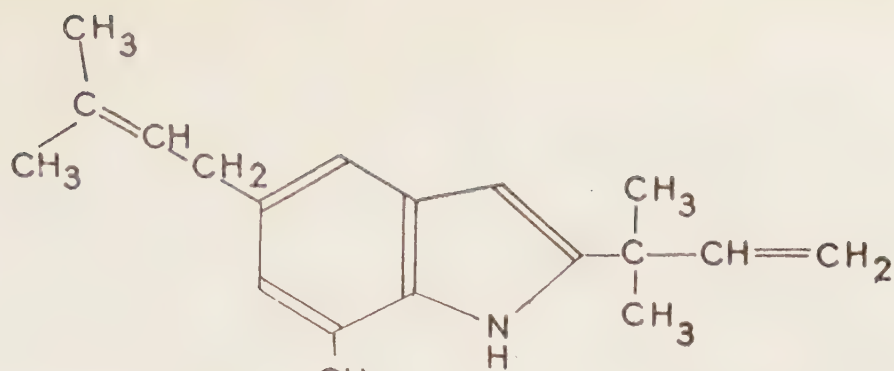
D'autres faits allaient à l'encontre des structures VI et VII :

- D'une part, l'observation des spectres ultraviolet de différents indoles simples, résumée sur le tableau 1 ci-contre montre que le passage d'un substituant de la position 2 à la position 3 s'accompagne, en général, d'un déplacement bathochromique des bandes d'absorption de 2 à 5 millimicrons environ.

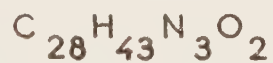
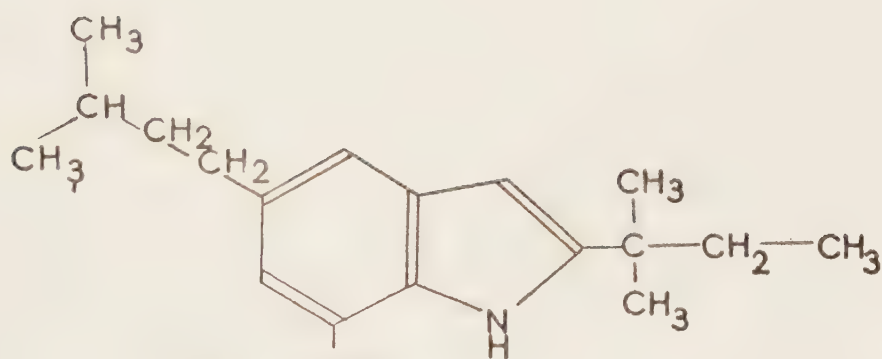
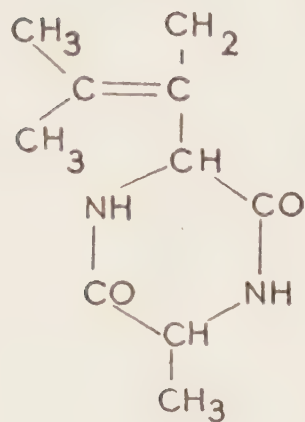
Il semble que l'Echinuline soit substituée en position 3.

- D'autre part, le traitement de l'Hydroéchinuline par HBr bouillant conduit au bromure d'amyle tertiaire alors que l'on n'obtient rien d'analogue avec le produit de formule VIII.

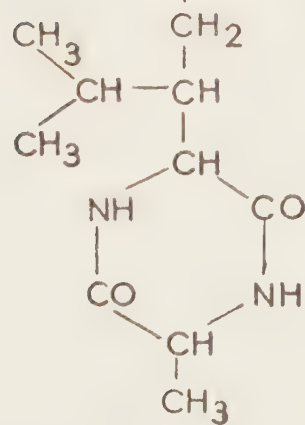
Or, des deux indoles ter-butyl-2 et ter-butyl-3, seul le second donne une réaction de ce type. Hinman et Lang (17) ont montré qu'en milieu très acide un indole se protonise.

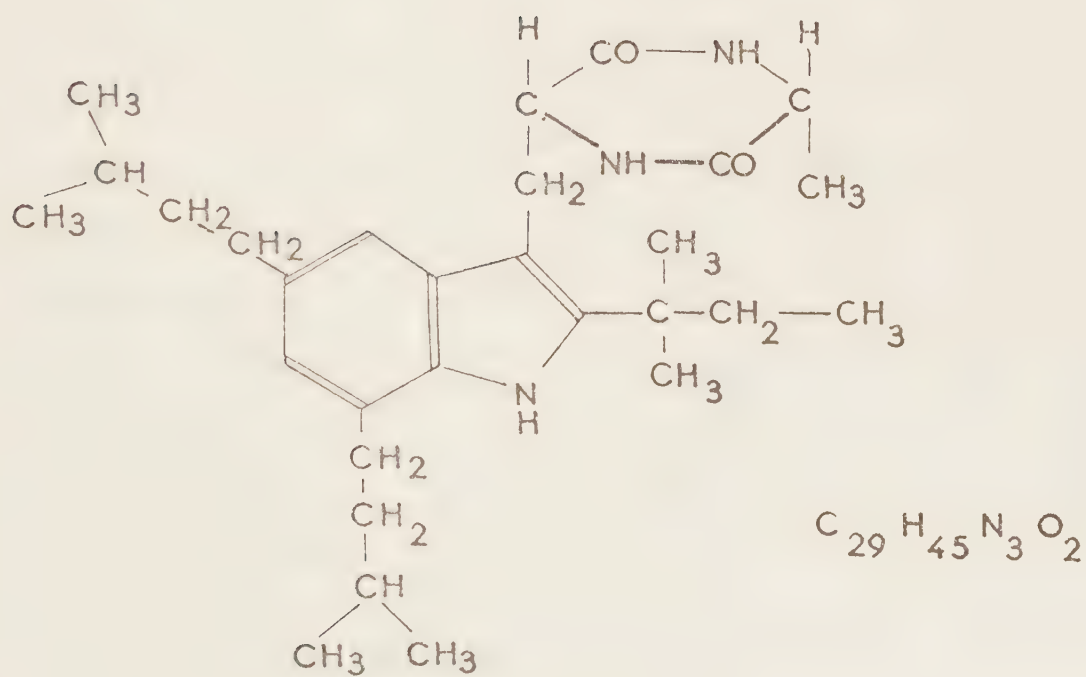
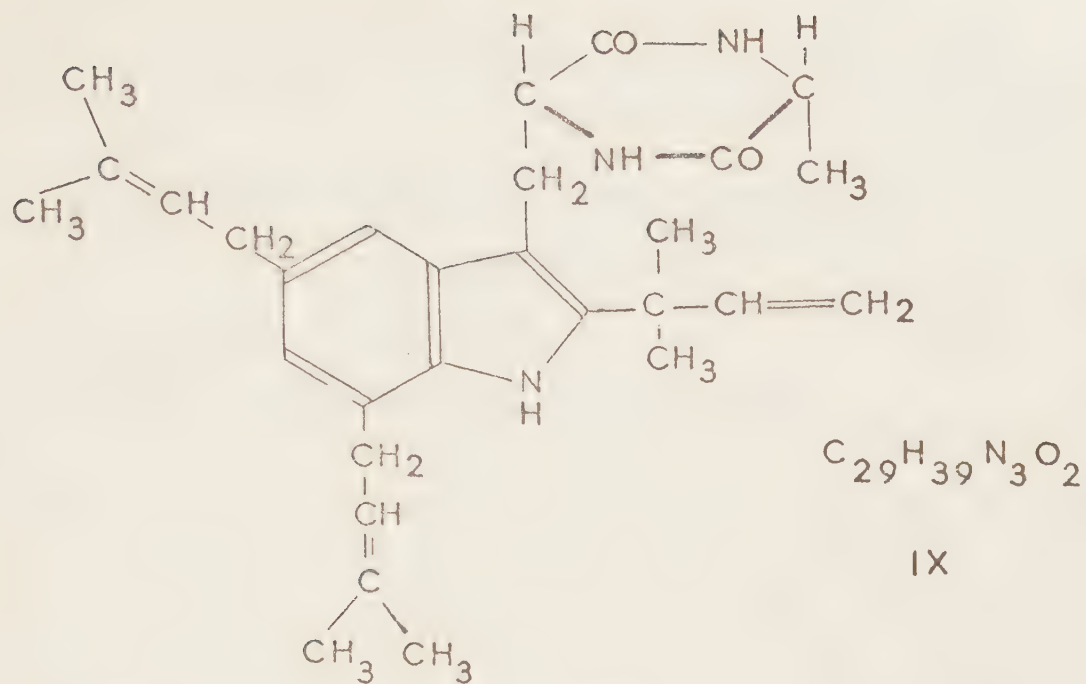


VI



VII





T A B L E A U . I

Comparaison spectrale de divers indoles dans
le proche ultraviolet.

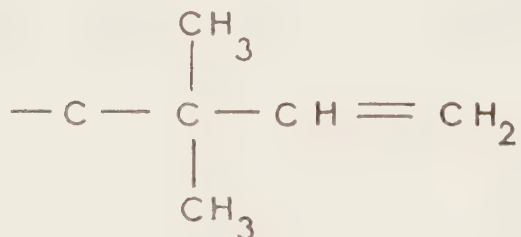
Solvant : Alcool, sauf indication

Les maxima principaux d'absorption sont soulignés.

Indole	Réf.	max (mμ)		
Méthyl-2 (hexane)	21	277,5	281,3	<u>288,1</u>
Méthyl-3 (hexane)	21	275	<u>283,6</u>	290,5
ter-butyl-2		<u>272</u>		289
ter-amyl-2		274		
ter-butyl-3		282		
Propyl-3	22	<u>282</u>	290	
ter-butyl-2 méthyl-3		<u>275</u>	<u>280,5</u>	290
ter-butyl-2 diméthyl-5,7.		270		
Triméthyl-2,5,7.	23	<u>270</u>	282	294
Triméthyl-3,5,7.		<u>273,5</u>	286	294
Tétraméthyl-2,3,5,7.		<u>279</u>	286	297
Indole de pyrolyse		<u>271</u>	282	294
Hexahydroéchinuline		<u>278</u>	284	294

de préférence en 3. On peut concevoir que la réaction se poursuive par expulsion d'un cation butyl tertiaire qui se combine à l'anion bromure pour donner le bromure de butyl tertiaire.

Toutefois J. Monnier et S. David ont pu isoler la chaîne :



En effet, en oxydant l'Echinuline par l'acide perbenzoïque, ils ont isolé l'acide diméthyl-vinyl-acétique après hydrolyse du composé par l'acide benzène-sulfonique.

Cette réaction s'explique seulement si l'Echinuline porte ce substituant en position (2).

Dès lors, le groupe de Milan a été amené à envisager pour l'Echinuline une nouvelle formule qui est la formule IX ; et pour son dérivé hydrogéné, la formule X. (65)

Tel était l'état de la question lorsque nous l'avons abordée en 1961.

Nous nous proposons donc à cette époque de vérifier les structures IX et X par la résonnance magnétique nucléaire. Le but que nous désirions atteindre était de confirmer l'absence d'atome d'hydrogène dans la position 2 du cycle indolique.

Dans cette étude, nous avons été amenés à préparer des modèles et particulièrement quelques dicétopipérazines.

Nous avons complété ce travail par des recherches sur la stéréochimie des dicétopipérazines et, c'est pourquoi dans la deuxième partie de cette introduction nous allons discuter quelles étaient les données générales publiées jusqu'à présent concernant la stéréochimie des dicétopipérazines.

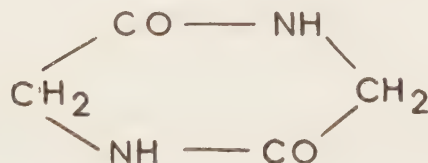
B) Dicétopipérazines

Parmi toutes les dicétopipérazines, connues dans la nature, ou préparées, seul le corps de base de la série connu depuis fort longtemps, a fait l'objet d'études approfondies.

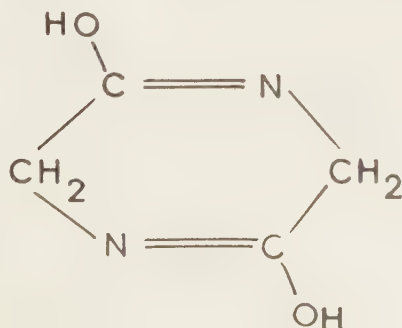
Ces études ont été faites sur la dicétopipérazine à l'état solide de préférence, car il était facile d'obtenir des macrocristaux d'axes principaux connus à partir de solutions saturées, dans l'eau particulièrement.

La dicétopipérazine fut préparée pour la première fois par Goebel (32), en chauffant de la glycine en présence d'acide sulfurique.

La formule admise pour ce corps était :



Cependant quelques doutes existaient, quant à cette formule et amenaient Abderhalden et Schwab (33) à proposer la formule suivante, qui est celle de la forme énolique correspondante c'est-à-dire :



Avant d'aller plus loin nous allons rappeler quels travaux furent faits sur ce corps.

Ces études furent faites dans deux domaines :

- 1) Etude de spectre de rayon X.
- 2) Etude de l'absorption en lumière polarisée IR et UV et étude du spectre RAMAN.

Le spectre de rayon X a d'abord été étudié par J. Corey (34) puis par Robert Degeilh et Richard E. Marsh (35).

Il y a entre les deux études une concordance absolue. La dicétopipérazine cristallise dans le système monoclinique groupe C_{2h}^5 avec pour paramètres principaux :

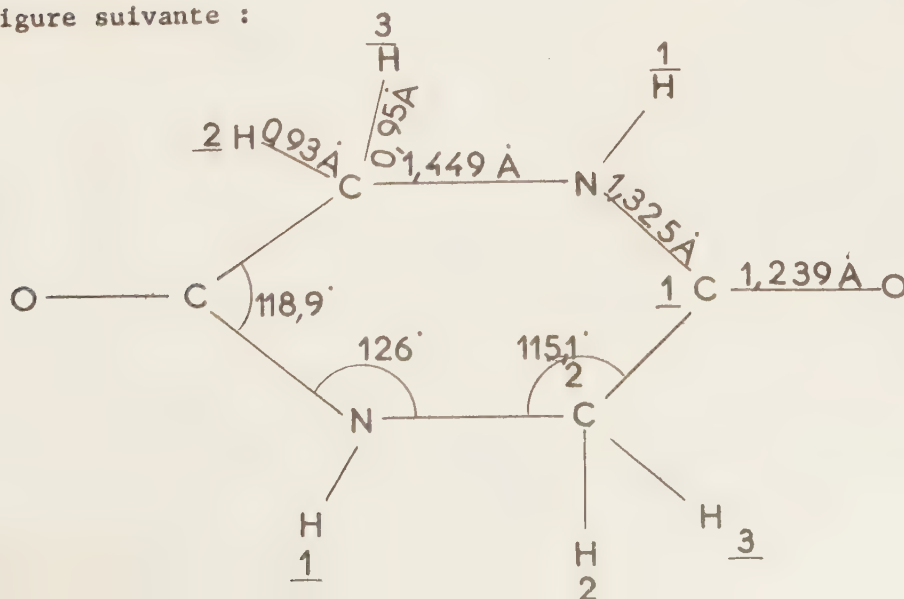
$$a_0 = 5.14$$

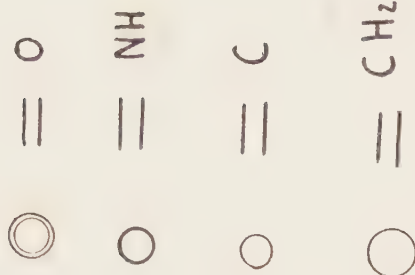
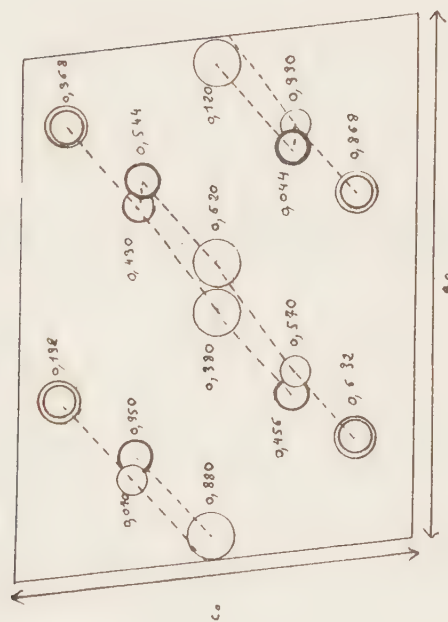
$$b_0 = 11.50$$

$$c_0 = 3.46$$

$$\beta = 83 \pm 1^\circ$$

Les dimensions de la molécule sont représentées sur la figure suivante :





Maille Élémentaire

Les angles intervenant sont les suivants :

$$\widehat{C_1 N H_1} = 123^\circ$$

$$\widehat{C_2 N H_1} = 111^\circ$$

$$\widehat{C_1 C_2 H_2} = 104^\circ$$

$$\widehat{C_1 C_2 H_3} = 107^\circ$$

$$\widehat{N C_2 H_2} = 113^\circ$$

$$\widehat{N C_2 H_3} = 108^\circ$$

$$\widehat{H_2 C_2 H_3} = 109^\circ$$

Les distances intermoléculaires sont :

$$N \dots O : 2.853 \text{ \AA}$$

$$H \dots O : 2.01 \text{ \AA}$$

Les angles intermoléculaires sont les suivants :

$$\widehat{N-H \dots O} = 170^\circ$$

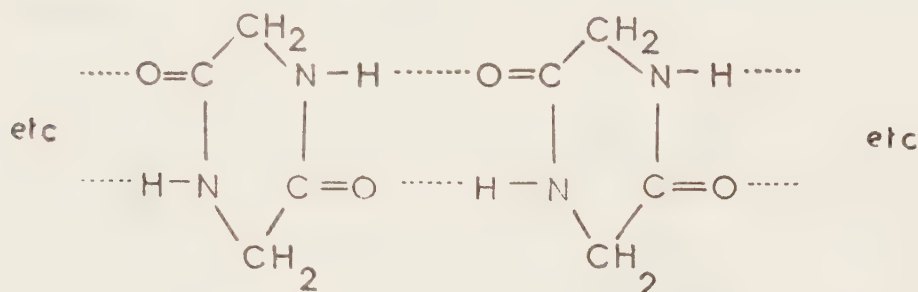
$$\widehat{C-O \dots H} = 121^\circ 8'$$

L'examen de ces données, notamment de la distance $N \dots O$ et de l'angle $N-H \dots O$ permettent de conclure à l'existence de fortes liaisons hydrogène intermoléculaires.

Shazo Seki (36) donne une bonne approximation de l'énergie de cette liaison en comparant les chaleurs de sublimation de la dicétopipérazine elle-même, et du diméthyl 1,4 cyclohexane qui est isoélectronique, et de masse moléculaire voisine (114 au lieu de 116).

Cette énergie s'élève à 7 kilocalories par mole et par liaison.

En effet, il y a deux liaisons hydrogène par molécule comme le montre le schéma suivant :



Cette valeur est particulièrement élevée pour la Chimie Organique ; elle est en effet supérieure à la valeur habituelle des liaisons hydrogène dans les peptides.

Seule l'énergie de la liaison hydrogène dans l'eau lui est notablement supérieure.

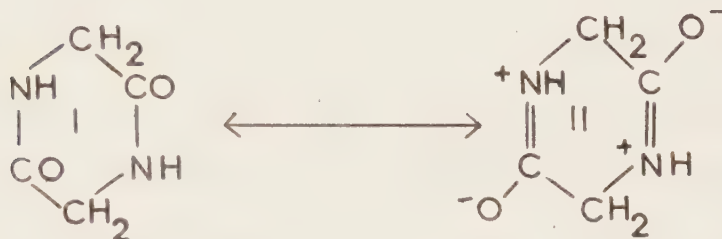
Une autre conclusion importante est que la molécule est plane à l'état cristallin. Roger Newmann et Richard V. Badger (37) dans une étude en lumière infrarouge polarisée arrivent à un résultat identique aux erreurs de mesures près.

Toutefois, à la suite de l'étude du dichroïsme dans l'infrarouge, Takéhito Shimanouchi propose une molécule non parfaitement coplanaire (38).

La mésomérie entre les formes (I) et (II) fut très souvent mise en évidence notamment par spectrométrie RAMAN (39,40), sur la

dicétopipérazine, sur la dioxo-2,5 diméthyl-3,6 pipérazine et la dioxo-2,5 NN' diméthyl pipérazine (39), et par spectrométrie infrarouge (41,42,43).

H. Lenormand (44) évalue la participation de la forme II dans la mésomérie entre 5 et 15 %.



Des mesures de dichroïsme dans l'ultra-violet ont également été tentées par J.C.Ward (45), mais sans conclusion pratique, semble-t-il.

Parmi les résultats concernant la dicétopipérazine simple, il semble que l'on puisse extrapoler aux dicétopipérazines substituées :

- l'importance des liaisons hydrogène
- l'importance de la mésomérie.

Sur les dicétopipérazines substituées ou optiquement actives, peu de travaux ont été effectués. Les premiers à s'intéresser aux propriétés physiques de ces corps furent Chouteau (40) et plus tard Brockmann et Musse (29) qui ont travaillé sur les dicétopipérazines de l'Alanine et de la Sérine.

En étudiant ces dernières, Brockmann avait montré l'existence de solubilités différentes pour les deux énantiomorphes.

Brockmann avait même pu les séparer par cristallisation fractionnée. Le composé "méso" était sept fois moins soluble que son isomère.

De plus, il avait mis en évidence des particularités concernant les spectres I.R.. En effet, le changement dans le caractère optique des carbones intéressés s'accompagne dans le composé "méso" d'un dédoublement de la bande d'absorption due au carbonyle.

Or, nous avons déjà nous-mêmes observé ce phénomène en étudiant l'Echinuline. Il nous a semblé intéressant de rassembler les propriétés physiques qui permettent de distinguer les différents énantiomorphes des dicétopipérazines.

CHAPITRE I

PREPARATION DES COMPOSES ETUDIES

LES RACÉMIQUES DE L'ECHINULINE ET DE L'HYDROECHINULINE

Dans notre étude par résonnance magnétique nucléaire de l'Echinuline, nous avons rencontré une difficulté : en effet, l'Echinuline (comme l'Hydroéchinuline) est ou bien insuffisamment soluble dans les solvants habituellement utilisés (CDCl_3 , CCl_4 , CD_3COCD_3), ou bien elle y subit une dégradation (CF_3COOH).

Nous avons donc eu recours à un artifice :

Dans le cycle dicétopipérazine, il y a deux carbones asymétriques. Lors de l'équilibration, on doit donc obtenir deux racémiques. Notre attention avait été attirée sur ce fait par le groupe de Milan, qui avait isolé dans les eaux mères d'équilibration alcalines de l'Echinuline un composé dont le point de fusion était de 181°C . Son spectre U.V. était décrit comme identique à celui de l'Echinuline racémisée, sans aucune autre caractérisation.

Nous avons alors pensé qu'il s'agissait de l'un des racémiques que devait donner l'Echinuline par équilibration alcaline.

Dans les deux cas (Echinuline et Hydroéchinuline) nous avons pu séparer deux racémiques. Nous avons effectué la racémisa-

tion en dissolvant l'Echinuline dans une solution d'éthylate de sodium dans l'alcool à 0,5 % de sodium et en laissant reposer quarante huit heures à température ambiante. Après neutralisation et isolement du mélange de racémiques, nous effectuons une chromatographie sur une colonne d'Alumine désactivée au préalable. Nous séparons ainsi deux racémiques, l'un appelé racémique à bas point de fusion (RBF) qui fond à 191,5° C, l'autre appelé racémique à haut point de fusion (RHF) qui fond à 210-12° C.

Le racémique à bas point de fusion donnait à son tour un mélange de racémique par équilibration.

De la même manière, nous avons répété ces manipulations sur l'Hydroéchinuline et nous avons pu isoler deux racémiques, l'un fondant à 215-17° C, l'autre fondant à 221-22° C.

Nous avons aussi vérifié que les racémiques se correspondaient, c'est-à-dire que par hydrogénation du racémique à bas point de fusion de l'Echinuline nous obtenions le racémique à bas point de fusion de l'Hydroéchinuline.

Enfin nous avons constaté que les spectres infrarouge de l'Echinuline et celui de son racémique à haut point de fusion sont superposables.

Quant au spectre infrarouge du racémique à bas point de

fusion, il diffère de celui de l'Echinuline naturelle par un élargissement de la bande vinylique (926 cm^{-1}) qui ne se sépare plus complètement d'une bande faible à 939 cm^{-1} , et qui se trouve à 942 cm^{-1} dans l'Echinuline naturelle.

Les racémiques à bas point de fusion possèdent une solubilité dans le deutérochloroforme bien supérieure à celle des produits naturels correspondants.

Ceci permettait une étude par résonnance magnétique nucléaire. Auparavant, nous avons deutéré ces composés dans la position 1.

Les spectres de R.M.N. ont été pris dans le laboratoire du professeur R. Romanet à la faculté des Sciences de Caen, sur spectrographe Varian V 4 300 B à la fréquence de 40 MHz.

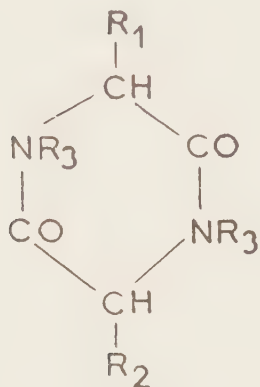
LES DICETOPIPERAZINES

Nous avons préparé les dicétopipérazines suivantes. Nous avons mis entre parenthèses le nom des acides aminés de départ.

- | | |
|----|---|
| 1 | Dicétopipérazine (deux molécules de glycine) |
| 2 | dioxo 2-5 méthyl 6 pipérazine (glycine,DL Alanine) |
| 3 | dioxo 2-5 isobutyl 6 pipérazine (glycine,L Leucine) |
| 4 | dioxo 2-5 parahydroxyphénil 6 pipérazine (glycine,L Tyrosine) |
| 5 | dioxo 2-5 idroxyméthyl 6 pipérazine (DL Sérine DL Sérine) |
| 6 | dioxo 2-5 NN' diméthyl pipérazine (Sarcosine, Sarcosine) |
| 7 | dioxo 2-5 diméthyl 3-6 pipérazine (DL Alanine, DL Alanine) |
| 8 | dioxo 2-5 diméthyl 3-6 pipérazine (L Alanine, L Alanine) |
| 9 | dioxo 2-5 diméthyl 3-6 pipérazine (L Alanine, D Alanine) |
| 10 | dioxo 2-5 méthyl 3 isobutyl 6 pipérazine (L Alanine D Leucine) |
| 11 | dioxo 2-5 méthyl 3 isobutyl 6 pipérazine (D Alanine D Leucine) |

TABLEAU II

La formule développée est la suivante :

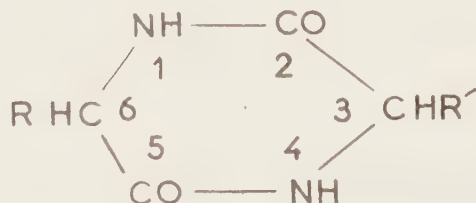


Dicétopipérazine n°	R ₁	R ₂	R ₃
1	H	H	H
2	H	CH ₃	H
3	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
4	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)OH	H
5	CH ₂ OH	CH ₂ OH	H
6	H	H	CH ₃
7-8-9	CH ₃	CH ₃	H
10-11	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H

Pour effectuer ces préparations nous avons utilisé plusieurs méthodes, que nous allons exposer sous cinq rubriques:

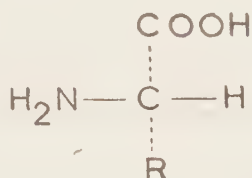
Note : Nomenclature des Dicétopipérazines.

1) Numérotation des atomes du squelette : On donnera dans la suite de l'exposé les numéros suivants aux différents atomes du squelette :



2) Caractère optique des carbones asymétriques : Les dicétopipérazines sont pour la plupart préparées à partir d'acides aminés dont la configuration absolue est connue :

Acide L :

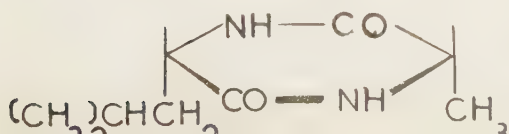


Nous avons donc indiqué à côté de chaque carbone asymétrique, la nature optique de l'acide aminé de départ.

Exemple : La dioxo-2,5 méthyl-3(L) pipérazine provient de la condensation de la glycine avec la (L) Alanine.

3) Stéréochimie des dicétopipérazines par la règle de Prélog :

Appliquons la règle de Prélog à l'acide aminé ci-dessus. Le radical R étant toujours de la forme $\text{CH}_2\text{R}'$, par ordre de priorité décroissante, les substituants se classent dans l'ordre suivant : $\text{NH}_2, \text{COOH}, \text{R}, \text{H}$. Un acide aminé L possède donc un carbone S. Dans une dicétopipérazine, les substituants sont encore dans le même ordre, soit : $\text{NH}, \text{CO}, \text{CH}_2$. Le caractère S se conserve. Les trois dénominations suivantes sont donc équivalentes pour désigner la structure ci-contre :



Anhydride de (L)Leucine et de (L)Alanine

Dioxo-2,5 isobutyl-3(L)méthyl-6(L) pipérazine

Dioxo-2,5 isobutyl-3 Méthyl-6 S3 S6 pipérazine.

A) Les dicétopipérazines 1,5 et 7 :

Une première méthode groupe les dicétopipérazines 1,5 et 7.

Elle consiste à chauffer l'acide aminé de départ dans de l'éthylène glycol pendant une heure ou plus suivant le cas, à 160°.

Par refroidissement, la dicétopipérazine attendue précipite.

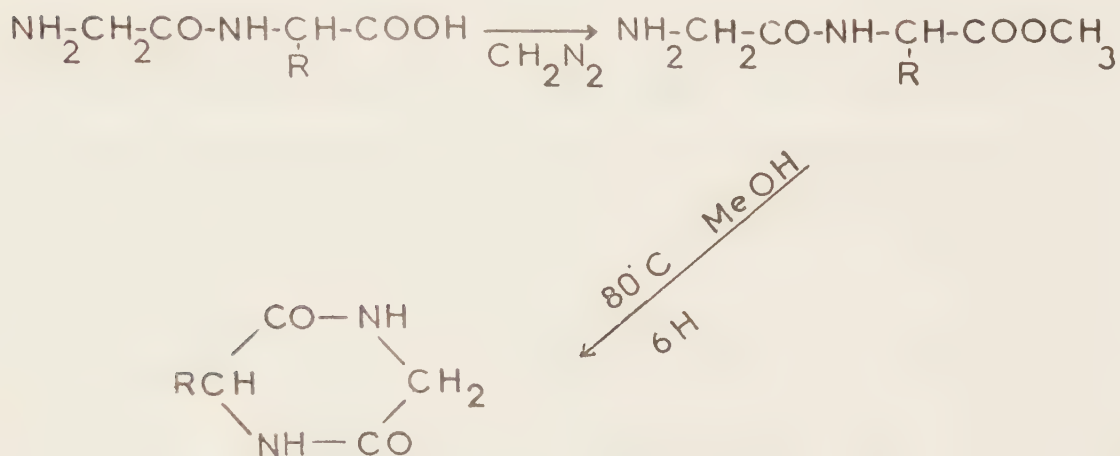
Toutefois, dans le cas où l'acide aminé de départ est l'Alanine, on précipite le mélange des deux racémiques de la dicétopipérazine, alors que dans le cas où l'acide aminé de départ est la sérine, seule la dicétopipérazine méso se sépare, c'est-à-dire que l'on obtient un composé pur où les deux carbones actifs sont symétriques. Ceci a été montré par Brockmann et Musso (29). Cette dicétopipérazine n'est pas stable dans l'acide trifluoroacétique.

B) Les dicétopipérazines 2 et 3 :

Dans cette catégorie entre deux dicétopipérazines dont la préparation s'effectue à partir du glycyllaminoacide correspondant, c'est-à-dire respectivement de la glycyl (DL) Alanine et de la glycyl L Leucine.

Une solution de diazométhane dans l'éther conduit à l'ester méthylique du dipeptide.

Pour faciliter, si besoin est, le commencement de la réaction, on peut ajouter quelques gouttes de méthanol. Par évaporation on isole l'ester que l'on cyclise par chauffage à reflux dans le méthanol pendant six heures.

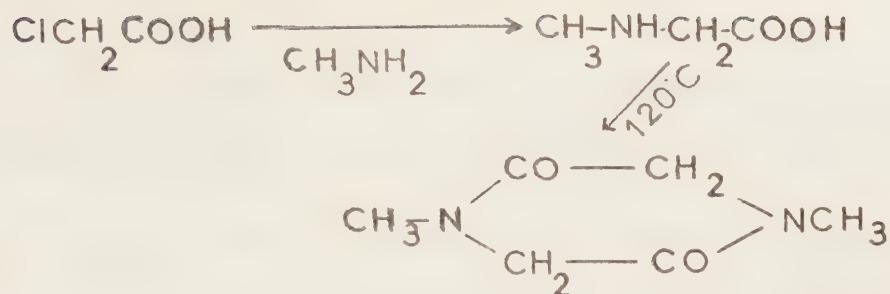


C) Préparation de la dicétopipérazine 4 :

On ne peut appliquer la méthode précédente. Nous avons donc chauffé le dipeptide glycyl (L) Tyrosine à 120° C pendant une heure dans l'éthylène glycol.

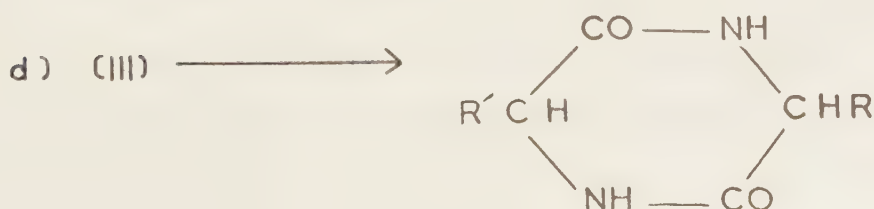
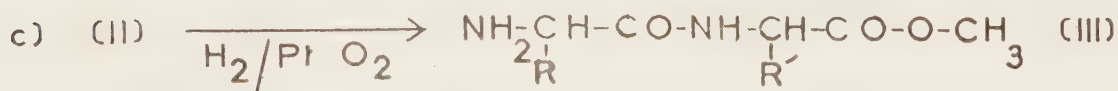
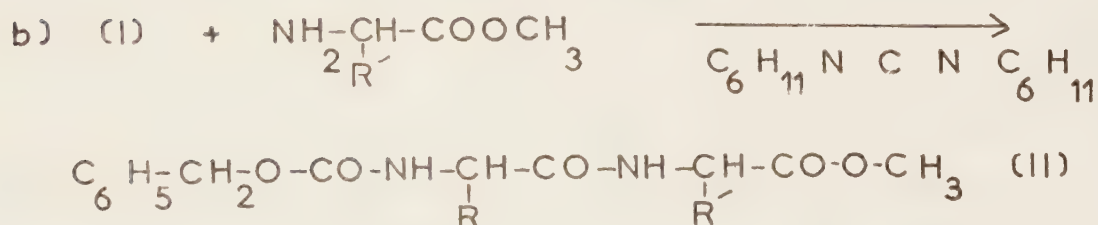
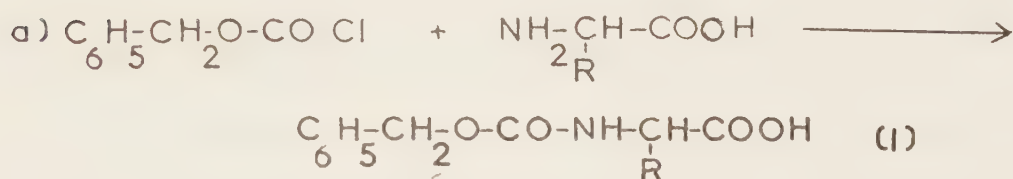
D) Préparation de la dicétopipérazine 5 :

Nous avons préparé cette dicétopipérazine en suivant la marche ci-dessous :



Cette préparation se conduit sans difficulté.

E) Dans une dernière partie, nous avons groupé les préparations des quatre dicétopipérazines à partir d'acides aminés tous optiquement actifs. Nous avons utilisé le schéma de synthèse suivant :



La réaction(a) s'effectue avec du chloroformiate de benzyle préparé par action du phosgène sur l'acool benzylique.

La réaction de couplage(b) est conduite suivant une technique préconisée par J.C. Shhehan (62) en utilisant la dicyclohexylcarbodiimide comme agent de couplage.

Nous avons choisi cette méthode à cause de son faible pouvoir de racémisation. Cette racémisation, d'après W. Anderson (63) est en général inférieure à 5 %.

Le retrait du groupement protecteur (c) se fait par hydrogénation sur platine dans l'acide acétique ou bien dans le méthanol, le catalyseur étant alors le palladium sur charbon.

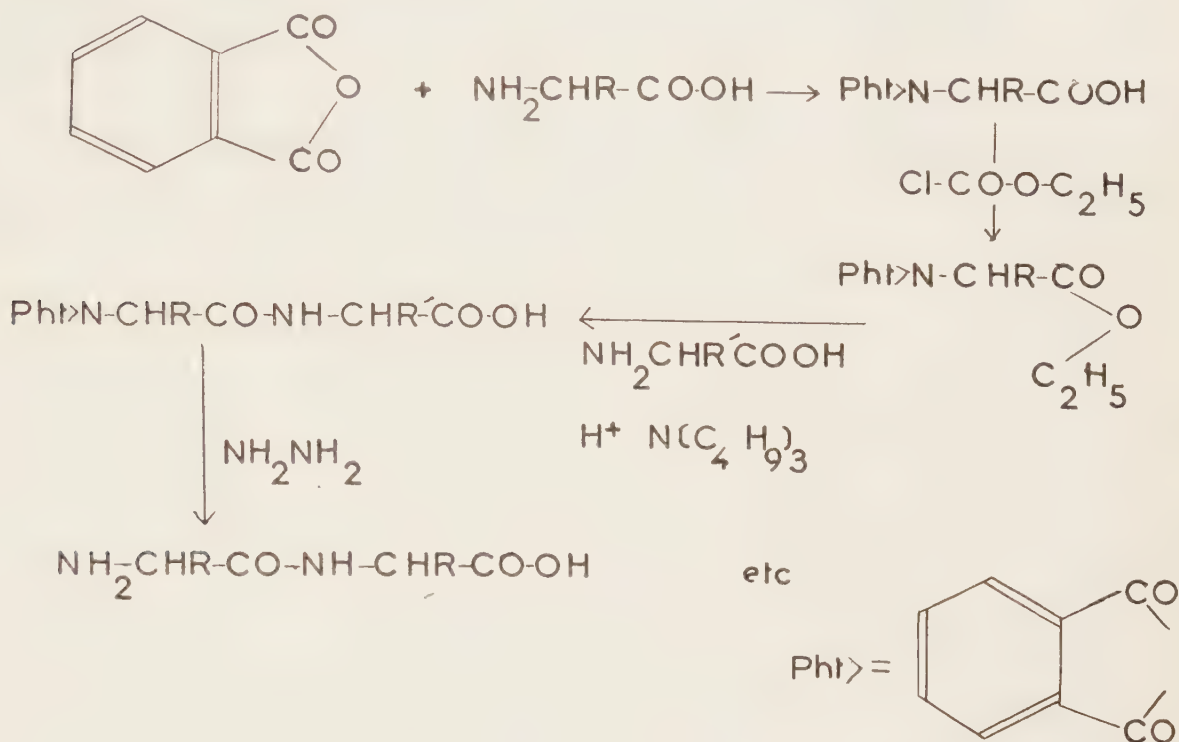
La cyclisation de l'ester du dipeptide (d) peut se faire de deux façons : soit par chauffage de l'ester à sec sous vide et à 80°C pendant six heures, soit par chauffage à reflux dans le méthanol.

Dans le cas des dicétopipérazines 8 et 9 qui proviennent de la condensation de deux molécules d'Alanine, nous n'avons pas obtenu de produits cristallins avant le produit final, aussi avons nous effectué la cyclisation par la seconde méthode.

Par contre dans la série des dicétopipérazines 10 et 11, nous avons isolé et caractérisé tous les intermédiaires.

Dans cette dernière partie, nos résultats sont en contradiction avec ceux de A. Butemandt (52) qui avait préparé la dicéto-

pipérazine provenant de la condensation de la (L) Alanine et de la (L) Leucine. Le pouvoir rotatoire qu'il obtenait était de signe opposé. La méthode qu'il utilisait était celle dite des anhydrides mixtes de R.A. Boissonas (64)



Nous avons tenté à plusieurs reprises de refaire cette manipulation, mais chaque fois il y a eu, d'une part racémisation partielle, d'autre part le pouvoir rotatoire très faible que nous trouvions était en accord avec les autres données de la littérature.

Dans tous les cas, nous avons pris les spectres I.R., R.M.N. nous avons déterminé les points de fusion et le cas échéant les pouvoirs rotatoires.

Les spectres I.R. ont été pris en mettant le produit en suspension dans le nujol.

Les spectres R.M.N. ont été pris avec le concours de Ph. de Mongolfier en laboratoire de Mr le professeur Barriol sur un Varian 60.

Les pouvoirs rotatoires ont été pris dans le laboratoire du Professeur Ourrisson à Strasbourg.

DERIVES INDOLIQUES.

Nous nous bornons ici à mentionner brièvement l'origine des indoles modèles examinés, qui nous ont été donnés par d'autres chercheurs du laboratoire, M.-A. Colle (25) et S. Duhoux (20).

Ce sont : le ter-butyl-2 indole (20)
 le ter-butyl-3-indole (25)
 le triméthyl-2,5,7 indole (20)
 le triméthyl-3,5,7 indole (25)
 le tétraméthyl-2,3,5,7 indole.

Ils proviennent de deux préparations différentes :

a) Préparation à partir d'isatine : On fait réagir sur l'isatine un magnésien ; la condensation se fait en position 3. On réduit le dioxindole obtenu par LiAlH_4 dans l'éther anhydre.

Ainsi, le ter-butyl-3 indole se prépare à partir d'isatine et de chlorure de ter-Butyl, alors que le triméthyl-3,5,7 indole provient de diméthyl-5,7 isatine et de chlorure de méthyle.

b) Préparation à partir de la phényl-hydrazone d'une cétone : L'action du chlorure de zinc anhydre ou de l'acide polyphosphorique sur la phényl-hydrazone d'une cétone appropriée conduit à l'indole correspondant (réaction de Fischer).

Le ter-butyl-2 indole (phényl-hydrazone de la pinacolone), le triméthyl-2,5,7 indole (diméthyl-2,4 phényl hydrazone de l'acétone) et le tétraméthyl-2,3,5,7 indole (diméthyl-2,4 phényl hydrazone de la méthyl éthyl cétone) se préparent de cette manière.

PARTIE EXPERIMENTALE

=====

A) ECHINULINE

1) Equilibration de l'Echinuline.

On prépare une solution d'éthanolate de soude contenant 0,5 % de sodium et on ajoute 60 cc de cette solution à une solution de 600 mg d'Echinuline naturelle dans 240 cc d'éthanol.

On abandonne cette solution à température ambiante pendant 48 heures.

Après cela, on neutralise par addition de 130 cc d'acide chlorhydrique 0.1-N.

On évapore 50 cc de la solution sur l'évaporateur rotatif, on ajoute 50 cc d'eau.

On recommence ainsi plusieurs fois.

Un précipité blanc apparaît que l'on extrait avec de l'éther.

On lave l'éther à l'eau pour éliminer toute trace d'acide chlorhydrique et on évapore à sec : on obtient un produit blanc qui est l'Echinuline racémisée.

2) Séparation des racémiques de l'Echinuline.

On dissout le résidu blanc, dans du chlorure de méthylène, et on le chromatographie sur alumine.

On utilise de l'Alumine Merck neutre n° 1077 désactivée par exposition pendant une heure à l'air sur un verre de montre.

La colonne contient 25 g d'Alumine.

L'éluant est CH_2Cl_2 , les fractions sont de 25 cc.

On obtient les fractions suivantes :

Fraction	F° C	Poids
1	-	0
2	-	0
3	181	38 mg
4	187	78 mg
5	181	31 mg
6	185	23 mg
7	186-8	22 mg
8	195	16 mg
9	202-3	6 mg
10	202-3	13 mg
11	203-4	12 mg
12	200	15 mg
13	198-200	14 mg
14	198-200	4 mg
15	-	6 mg

etc.

On sépare les fractions 3-7 et les fractions 9-14.

On les purifie séparément par recristallisation dans l'alcool. On obtient ainsi le racémique à bas point de fusion.

$$F = 191,5^{\circ} \text{ C}$$

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_3$

Calc : C : 75,43 H : 8,52 N : 9,11

Tr : 74,94 8,61 9,48

Ce corps est dépourvu de pouvoir rotatoire : c'est donc bien un racémique.

Le racémique à haut point de fusion est obtenu : $F = 210-212$.

Si on recommence l'équilibration à partir du racémique à haut point de fusion, on peut à nouveau séparer les deux corps.

3) Deutération de l'Echinuline :

On traite 40 mg d'Echinuline R.B.F. par un mélange de 1,5 cc d'eau lourde et 2 cc de dioxane. On évapore à sec et on recommence à trois reprises. On dissout le résidu dans du dioxane pour l'introduire dans une ampoule de quartz, on ajoute à nouveau 0,5 cc d'eau lourde et on lyophilise les solvants.

On obtient ainsi la Deutéro-1 Echinuline. La solubilité du racémique à bas point de fusion dans le chloroforme est de 53,4 mg dans 0,817 g de CHCl_3 , soit de 1 g dans 10 cc environ.

B) HYDROECHINULINE

1) Hydrogénation de l'Echinuline.

On part de 499 mg de l'Echinuline que l'on dissout dans 60 cc d'acide acétique glacial contenant 203 mg de Platine d'Adams. On hydrogène à pression ordinaire pendant 24 heures.

On filtre, on amène à sec et on cristallise dans le méthanol tout d'abord un précipité gélatineux qui devient en quelques heures pulvérulent. $F = 243^{\circ}$

Poids 400 mg

R = 80 %

2) Equilibration à froid.

On dissout les 400 mg d'Hexahydroéchinuline dans 180 cc d'éthanol, on y ajoute 40 cc d'éthanolate de sodium à 0,5 % de sodium.

On laisse reposer pendant 48 heures.

On neutralise alors avec 86 cc d'acide chlorhydrique 0,1 N.

On évapore plusieurs fois avec addition d'eau intermédiaire.

On extrait le précipité formé avec 200 cc d'éther. On lave jusqu'à neutralité. On amène à sec et l'on recueille 252 mg d'Hydroéchinuline racémisée.

3) Séparation des racémiques.

La séparation s'effectue comme précédemment sur une colonne de 12,5 g d'alumine également désactivée.

L'éluant est CH_2Cl_2 ; les fractions sont de 25 cc.

On obtient les fractions suivantes :

	F° C	Poids
1	-	0
2	gomme	10
3	215°	27 mg
4	215°	28 mg
5	215°	24 mg
6	205°	20 mg
7	202°	15 mg
8	216-7°	21 mg
9	216-7°	21 mg
10	217°	15 mg
11	216°	7 mg
12	218°	10 mg
13	218°	10 mg
14	X	2 mg

Les fractions 3-5 sont réunies, recristallisées dans l'alcool.

On obtient ainsi, le racémique à bas point de fusion de

1'Hydroéchinuline : F = 215-217° C

Analyse : Calc. : %	C : 74,46	H : 9,71	N : 8,97
Trouvé :	74,07	9,59	8,31

On vérifie également l'absence du pouvoir rotatoire. En réunissant les fractions 8-14 et en les purifiant on obtient le racémique à haut point de fusion, soit : F = 221-22.

Analyse Calc % N. 8,97

Tr.9,10

On vérifie (le point de fusion du mélange) que ces deux produits sont bien différents.

4) Hydrogénation du racémique à bas point de fusion de l'Echinuline.

(ERBF)

20 mg de E.Rbf sont mis à hydrogéner avec 20 mg de Pt O₂ dans 10 cc d'acide acétique glacial.

On isole un produit d'arrivée spectroscopiquement identique au racémique à bas point de fusion de l'Hydroéchinuline.

Tout comme dans le cas de l'Echinuline, le racémique à bas point de fusion présente une solubilité bien plus élevée que son homologue dans le deutéro-chloroforme.

5) Deutération de l'Hydroéchinuline :

On opère de la même manière que précédemment, à partir d'une solution 41mg d'Hydroéchinuline sur un mélange de Dioxane et d'eau lourde.

Les spectres infrarouge de ces composés sont pris en suspension dans le nujol et leurs spectres sont analysés dans la partie théorique.

C) DICETOPIPERAZINES

1) La Dicétopipérazine :

On chauffe la glycine dans de l'Éthylène glycol à 160° pendant une heure.

On part de 1 g de glycine, on ajoute 5 cc d'éthylène glycol. On chauffe pendant une heure. On laisse refroidir, au bout de douze heures la dicétopipérazine précipite.

On la cristallise dans l'eau.

F = 310-11° C	Litt. : 310-11° C	(32)
Anal. : Calc. : % C 42,10	H 5,30	N 24,55
Trouvé : 42,17	5,52	24,98

2) Dioxo 2-5 méthyl-3 pipérazine DL :

On prend 200 mg du dipeptide, on le couvre de 20 cc d'éther anhydre, on fait arriver une solution de 0,1 g de diazométhane dans de l'éther et on laisse reposer a température ambiante jusqu'à complète dissolution du dipeptide. On évapore le diazométhane en excès.

Puis on évapore l'éther. L'ester méthylique du dipeptide est un liquide. On ajoute 20 cc de méthanol et on chauffe à reflux pendant six heures. On amène a sec. Le résidu blanc cristallin qui précipite est recristallisé dans l'eau.

On récupère 120 mg de dicétopipérazine :

F = 261° C Lit. : 238° C (47)

R = 60 %

Le produit se sublime à partir de 190° C

3) Dioxo-2,5 isobutyl-3(L) pipérazine.

On pèse 150 mg de glycyl-(L)Leucine que l'on couvre de 20 cc d'éther anhydre dans un ballon de 100 cc. On fait arriver dans ce ballon 0,1 g de diazométhane. On laisse reposer une nuit. Si la réaction ne démarre pas, on ajoute quelques gouttes de méthanol dans le ballon de manière à dissoudre un peu du dipeptide. Lorsque tout est dissout, la réaction est terminée. On évapore l'excès de diazométhane et l'éther. Il reste une huile qui est le dipeptide ester.

On reprend cette huile dans le méthanol et on fait bouillir cette solution au reflux pendant six heures.

On cristallise dans l'eau la dicétopipérazine produite.

$[\alpha]_D = + 22^\circ$ (Me OH)

F = 290° C

Le produit se sublime à partir de : 187° C

Analyse : Calc : C 56,45 H 8,37

Trouvé : 56,23 8,29

4) Dioxo-2-5 parahydroxybenzyl-3 (L) pipérazine.

On dissout 1 g de Glycyl (L) Tyrosine dans 5 cc d'éthylène-glycol.

On chauffe la solution à 120° C pendant une heure.

Par refroidissement, un précipité se sépare et on recueille

760 mg de la dicétopipérazine cherchée. On recristallise dans l'alcool.

F. = 240° C

S. = 160° C (sublimation)

$[\alpha]_D = + 55^\circ$ (Me OH)

Analyse : Calculé : % C 59,99 H 5,49 N 9,72

Trouvé : 60,09 5,56 9,66

-3,6

5) Dioxo 2-5 dihydroxyméthyl pipérazine.

On traite 1 g de sérine par 5 cc d'éthylèneglycol à 180° C pendant deux heures.

Le précipité isolé après refroidissement est filtré puis recristallisé dans l'eau chaude. La dicétopipérazine méso seule se sépare dans ces conditions.

F. = 220° C Lit. : 221° C (29)

On l'identifie par son spectre infrarouge.

6) Dioxo 2-5 NN' diméthyl pipérazine.

a) Sarcosine.

On prend 100 cc d'une solution à 30 % de monométhylamine dans l'eau. On ajoute goutte à goutte une solution de 4,7 g d'acide monochloracétique dans 3 cc d'eau. On laisse reposer une journée, puis on concentre jusqu'à un épais sirop. On dilue avec 25 cc d'alcool.

On laisse reposer à -10°C pendant 12 heures.

La Sarcosine précipite.

$F = 124^{\circ}\text{C}$

b) dioxo 2-5 diméthyl NN' pipérazine.

On obtient l'anhydride de sarcosine en chauffant la Sarcosine sous pression réduite à l'état solide à 100°C .

On peut aussi chauffer à reflux une solution aqueuse.

Elle cristallise en refroidissant. On la purifie par sublimation à 110° sous 10 mm.

$F = 148^{\circ}\text{C}$

Analyse :	Calculé :	%	C 50,69	H 7,09	N 19,71
	Trouvé :		50,99	6,98	19,80

7) dioxo 2-5 diméthyl 3-6 pipérazine.

1 g de (DL) Alanine est chauffé en solution dans l'éthylène glycol à 180°C pendant deux heures.

La dicétopipérazine précipite en refroidissant. Recristallisée dans l'alcool, elle fond à 290°C .

8) dioxo 2-5 méthyl-3 (L) méthyl-6 (L) pipérazine.

a) Chloroformiate de Benzyle : nous l'avons préparé selon Bergmann (61).

45 cc d'alcool benzylique sec sont ajoutés à 250 g d'une

solution de phosgène à 20 % dans le Toluène. On laisse reposer deux heures dans la glace. On entraîne le phosgène en excès par un courant de CO_2 . On évapore le Toluène : il reste le réactif de Bergmann suffisamment pur pour l'utilisation immédiate.

b) Carbobenzoxo (L) Alanine : On dissout 8,9 g de (L) Alanine dans 25 cc de soude 4 N et on refroidit dans la glace. On ajoute 17 g de chloroformiate de Benzyle puis à nouveau goutte à goutte, et en agitant violemment, 25 cc de soude 4 N.

On agite pendant 15 mn. On acidifie à pH 4. La carbobenzoxo-(L)-Alanine précipite.

On la filtre, on la lave à l'eau et on la sèche à l'étuve. Il reste 15 g de carbobenzoxo (L) Alanine.

F = 84°C Lit. = 85°

$[\alpha]_D = 13,5^\circ \text{C}$ (Me OH)

On l'identifie par son spectre infrarouge.

c) Chlorhydrate d'Alaninate de méthyl

On fait passer un courant de HCl sec dans une suspension de (L) Alanine (1 g) dans 30 cc de méthanol (on refroidit simultanément).

Après une heure tout est dissout. On évapore à sec la solution sous pression réduite. On ajoute de l'éther anhydre, à ce moment la gomme qui était au fond du ballon cristallise. La réaction est quantitative.

F = 150°C (Très variable, car le produit est hygroscopique).

d) Alaninate de méthyle :

On reprend le produit précédent dans un peu d'eau (5 cc), on le couvre de 20 cc de terre. On refroidit à 0° C et on ajoute 5 cc de soude 8-N.

On agite vigoureusement et on extrait plusieurs fois à l'éther.

La couche étherée est séchée sur SO_4Na_2 , puis évaporée : il reste une huile qui est le produit désiré.

e) Carbobenzoxyl (L) Alanyl (L) Alaninate de méthyl.

On dissout le produit précédent dans 30 cc de dioxane, on ajoute 2,27 g de carbobenzoxyl (L) Alanine et 2,3 g de Dicyclohexylcarbodiimide.

Quand la réaction est terminée, on ajoute quelques gouttes d'acide acétique pour décomposer l'excès de Dicyclohexylcarbodiimide.

On remplace le dioxane par de l'acétate d'éthyle qu'on lave successivement avec une solution de bicarbonate de soude, d'acide chlorhydrique diluée puis avec de l'eau distillée.

On sèche sur sulfate de soude. On ajoute de l'éther de pétrole : on sépare alors une huile qui est le produit cherché.

f) Dioxo 2-5 diméthyl 3 (L) 6(L) pipérazine.

On recueille cette huile, on la dissout dans 60 cc d'acide acétique glacial, on ajoute 200 mg de platine d'Adams et on hydro-

gène pendant 24 heures. On filtre le platine, on évapore l'acide acétique, on chauffe à reflux pendant 6 heures dans le méthanol et par concentration et refroidissement on précipite la dicétopipérazine.

F = 296° C Lit. = 29,6° (29)

$[\alpha]_D = -28^\circ \text{ C}$ (Me OH)

g) Dioxo 2-5 diméthyl 3 (L) 6 (D) pipérazine.

On opère suivant la même méthode que précédemment, mais on remplace dans le couplage le (L) Alaninate de méthyle par le (D) Alaninate de méthyle.

On obtient la dicétopipérazine méso avec :

F = 291° C

Analyse :	Calculé : %	C 50,69	H 7,09	N 19,71
	Trouvé :	50,51	7,20	19,71

10) Dioxo 2-5 méthyl 3 (D) isobutyl 3 (D) pipérazine.

On a opéré de la même manière que précédemment. Toutefois, nous avons pu constater que la plupart des dérivés intermédiaires étaient cristallins :

a) Carbobenzoxyl (D) Alanyl (D) Leucinate de méthyle :

1 g de Carbobenzoxyl (D) Alanine est dissout avec 1 g de (D) Leucinate de méthyle dans 20 cc de tétrahydrofurane. On ajoute 1 g de Dicyclohexylcarbodiimide..

Au bout d'une heure, on filtre la Dicyclohexylurée formée

et on remplace le dioxane par de l'acétate d'éthyle.

On lave successivement par une solution saturée de bicarbonate de soude, puis par de l'acide chlorhydrique dilué, enfin par de l'eau distillée. On sèche sur du sulfate de soude et on précipite le carbobenzoxydipeptide ester par addition lente d'éther de pétrole.

F = 81° C

Analyse :	Calculé :	C 61,71	H 7,42	N 8,0
	Trouvé :	61,73	7,55	8,24

b) Dioxo 2-5 méthyl 3 (D) isobutyl 6 (D) pipérazine :

On dissout le carbobenzoxydipeptide ester dans 60 cc d'acide acétique glacial, on ajoute 200 mg de platine d'Adams et on hydrogène pendant une nuit.

Après filtration et élimination de l'acide acétique par évaporation, on cristallise dans l'eau le (D) Alanyl-(D) leucinate de méthyle. F = 153° C

On le place dans une étuve à vide où on le chauffe pendant six heures à 80° C. Le point de fusion passe graduellement de 153° C à 268° C : La cyclisation est terminée.

F = 268-9° C

S = 235° C

$[\alpha]_D = + 51^\circ$ (Me OH)

Analyse :	Calculé :	C 58,68	H 8,75	N 15,21
	Trouvé :	58,36	8,70	15,30

11) Dioxo 2-5 méthyl 3 (L) isobutyl 6 (D) pipérazine.

a) Carbobenzoxy (L) Alanine (D) Leucinate de méthyl.

(préparé de manière identique il a pour caractéristiques :

$$F = 74^{\circ} \text{ C}$$

$$[\alpha]_D = + 9^{\circ} \quad (\text{Me OH})$$

Analyse : Calc.: C 61,71 H 7,42 N 8,0

Trouvé : 61,54 7,42 7,90

Le (L) Alanine (D) leucinate de méthyle a pour point de fusion 143°

b) Dioxo 2-5 méthyl-3 (L) isobutyl-6 (D) pipérazine

$$F = 270^{\circ} \text{ C}$$

$$S = 235^{\circ} \text{ C}$$

$$[\alpha]_D = + 10^{\circ} \quad (\text{Me OH})$$

Analyse : Calc.: C 58,68 H 8,75 N 15,21

Tr.: 58,64 8,69 15,33

°

° °

CHAPITRE II

PROPRIETES PHYSIQUES DES PRODUITS ETUDIES.

a) Les dicétopipérazines.

Nous avons tenté de poursuivre les travaux précédemment faits par Chouteau (46) puis par Brockmann (28). Pour cela, nous avons rassemblé le plus grand nombre possible des résultats de la littérature et nous les avons comparés aux nôtres, dans le but d'en tirer des conclusions générales. Notre première intention était d'en déduire des renseignements qui nous permettaient d'indiquer avec précision la nature des différents racémiques de l'Echinuline.

Les études sur :

- les points de fusion.
- les spectres infrarouge.
- les relations entre le pouvoir rotatoire et la stéréochimie des carbones actifs.
- les spectres de R.M.N.

nous ont permis de rendre compte de l'importance de la liaison hydrogène et de faire quelques hypothèses quant à la structure de ces composés.

1° Les points de fusion :

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant un ensemble de données. On y trouve groupés 2 à 2 les isomères qui diffèrent seulement par la position sur le cycle de la dicétopipérazine d'un substituant.

Ce substituant est placé soit sur l'azote soit sur le carbone en 3 ou 6.

TABLEAU III

Points de fusion.

Le point de fusion souligné est celui trouvé par nous.

DICETOPIPERAZINE	F° C	REF
dioxo 2-5 méthyl-N ₁	139-40	(47)
dioxo 2-5 méthyl -3	238, <u>261</u>	(47)
dioxo 2-5 méthyl-N ₁ isopropyl 3	120-1	(47)
dioxo 2-5 isopropyl-3 méthyl 6	246	(48)
dioxo 2-5 méthyl-N ₄ benzyl 6	169	(47)
dioxo 2-5 méthyl 3 benzyl 6	247	(48)
dioxo 2-5 diméthyl-N ₁ ,N ₄	<u>148</u>	
dioxo 2-5 diméthyl 3-6	208-9, <u>291</u>	(50)

Ces chiffres montrent bien l'écart introduit par la liaison hydrogène. Il y a entre deux isomères un écart des points de fusion qui varie de 80° à 150° C suivant les cas.

Lorsque la dicétopipérazine est substituée sur l'azote, il ne peut y avoir liaison hydrogène avec une molécule voisine. L'énergie de l'état condensé correspondant est inférieur, donc le point de fusion doit être inférieur lui aussi.

C'est bien ce que l'on constate dans le tableau ci-dessus : le simple passage d'un substituant du carbone 3 à l'azote s'accompagne d'un abaissement du point de fusion pouvant atteindre 150° C.

D'une manière générale, les dicétopipérazines non substituées sur l'azote se subliment avant de fondre, ce qui explique les écarts entre les points de fusion que nous avons trouvés et ceux de la littérature.

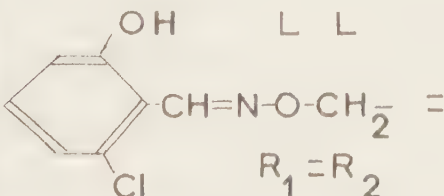
2° Relation entre le pouvoir rotatoire et la stéréochimie des carbones actifs dans les dicétopipérazines.

Les caractéristiques précédentes sont pratiquement indépendantes du caractère optique des carbones du cycle.

Cependant, si nous dressons le tableau des pouvoirs rotatoires en fonction de la nature des acides aminés de départ, nous trouvons une certaine homogénéité. En effet, nous pouvons grouper entre elles toutes les dicétopipérazines provenant du couplage de deux acides aminés (L).

Les pouvoirs rotatoires non accompagnés d'un numéro de référence sont ceux que nous avons trouvés.

TABLEAU IV

Acides aminés de départ ou formule développée	α_D^g	Ref.	$\frac{M. \alpha_D}{100}$
(L) Isoleucine, (L) Leucine	- 83	55	- 187,5
(L) Alanine (2 molécules)	- 29,6	29	- 41,1
Acide amino-2 hydroxyéthyl-2- propionique L	- 32,4	53	- 66,1
Acide amino-2 chloroéthyl-2- propionique L	- 88,1	53	- 211,4
(L) Phénylalanine (2 molécules)	- 107	67	- 315,2
(L) Proline (L) Phényl Alanine	- 83	59	- 230,71
(L) Isoleucine, (2 molécules)	+ 4	57	+ 9,03
(L) Isoleucine, (D) Leucine	+ 16	55	+ 36,16
(L) Alanine, (D) Alanine	-		-
(D) Proline (L) Phényl Alanine	+ 92		+ 250
Glycine, (L) Isovaline	+ 21,6	56	+ 33,7
Glycine, (L) Leucine	+ 22		+ 37
Glycine, (L) Tyrosine	+ 55		+ 112
(D) Alanine, (D) Leucine	+ 51		+ 93,8
(L) Alanine, (D) Leucine	+ 10		+ 18,4
	- 43	68	- 238,2
(L) Valine (L) Leucine	- 50		- 92
(L) Serine (L) Serine	- 67,5		- 114,7
(L) Leucine (L) Leucine	- 48		- 88,3

Nous sommes en désaccord avec une publication de A. Butenandt (52). Toutefois, nous pensons que la préparation qu'il utilisait était partiellement racémisante.

La dicétopipérazine préparée par Dutcher (57) à partir de deux molécules de (L) Isoleucine est sans doute elle aussi racémisée comme l'a prétendu G. Dumm (58)

Si l'on met de côté cette exception, il reste que toutes les dicétopipérazines préparées à partir d'acides aminés de configuration (L) ont un pouvoir rotatoire négatif variant entre 40° et 315° . On trouve des valeurs élevées pour les corps dont les bandes d'absorption se rapprochent de la longueur d'onde utilisée pour déterminer le pouvoir rotatoire.

Les dicétopipérazines provenant du couplage d'un acide aminé de configuration L et de glycine ont un pouvoir rotatoire positif. Il est peu élevé dans le cas de la leucine et de l'isovaline, plus élevé dans le cas de la tyrosine pour la même raison que précédemment

3°) Etude des spectres infrarouge.

Leur faible solubilité dans le chloroforme et dans le tétrachlorure de carbone nous a obligé à prendre les spectres de ces produits en suspension dans le Nujol. Seule la dicétopipérazine de la glycine et de la tyrosine est suffisamment soluble dans le tétrachlorure de car-

bone pour que nous puissions constater que la bande d'absorption due à "NH" se déplaçait vers des fréquences plus élevées.

Les spectres présentent deux régions intéressantes :

- Les bandes d'absorption dues à "NH"
- Les bandes d'absorption dues au carbonyle.

Dans le tableau V, on envisage l'emplacement des bandes "NH" ; ces valeurs plus basses que les valeurs habituelles des composés contenant la fonction amide confirment que l'atome d'azote participe à une liaison hydrogène.

TABLEAU V

Acides aminés de départ	Positions des bandes "NH" ⁻¹ cm	Remarques
(D) Sérine, (L) Sérine	3200	ne se différencie pas de la bande OH
(D)Alanine, (D)Leucine	3025 et 3150	
(D)Alanine, (L)Leucine	3000 et 3125	
Glycine, (L)Leucine	3025 et 3150	
Glycine (2 molécules)	3050 et 3225	
Glycine, (L)Tyrosine	3100	Bande OH: 3300

Les bandes d'absorption dues au carbonyle se trou-

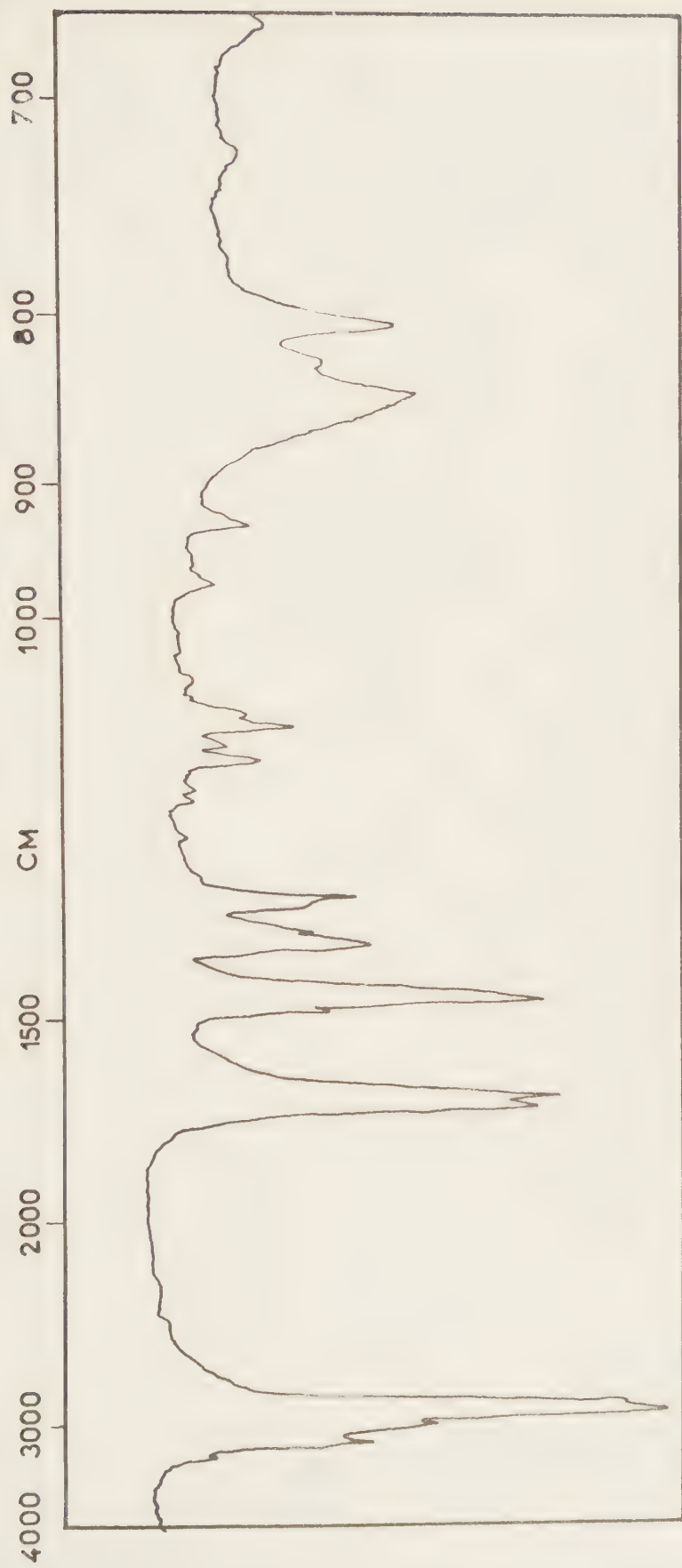
vent entre 1650 cm^{-1} et 1700 cm^{-1} , mais, plus que leur position, c'est leur aspect qui est intéressant.

En effet, l'aspect en semble dépendre du caractère optique des carbones assymétriques du cycle. Brockmann et Musso avaient déjà noté en étudiant les dicétopipérazines de l'Alanine, un dédoublement de la bande CO dans le cas "LL" entre 1670 et 1690 cm^{-1} . Il s'agit, semble-t-il, d'une propriété plus générale : avant de retrouver ce phénomène dans le cas de l'Echinuline (RHF), nous l'avons remarqué dans le cas des dicétopipérazines, de l'alanine et de la leucine.

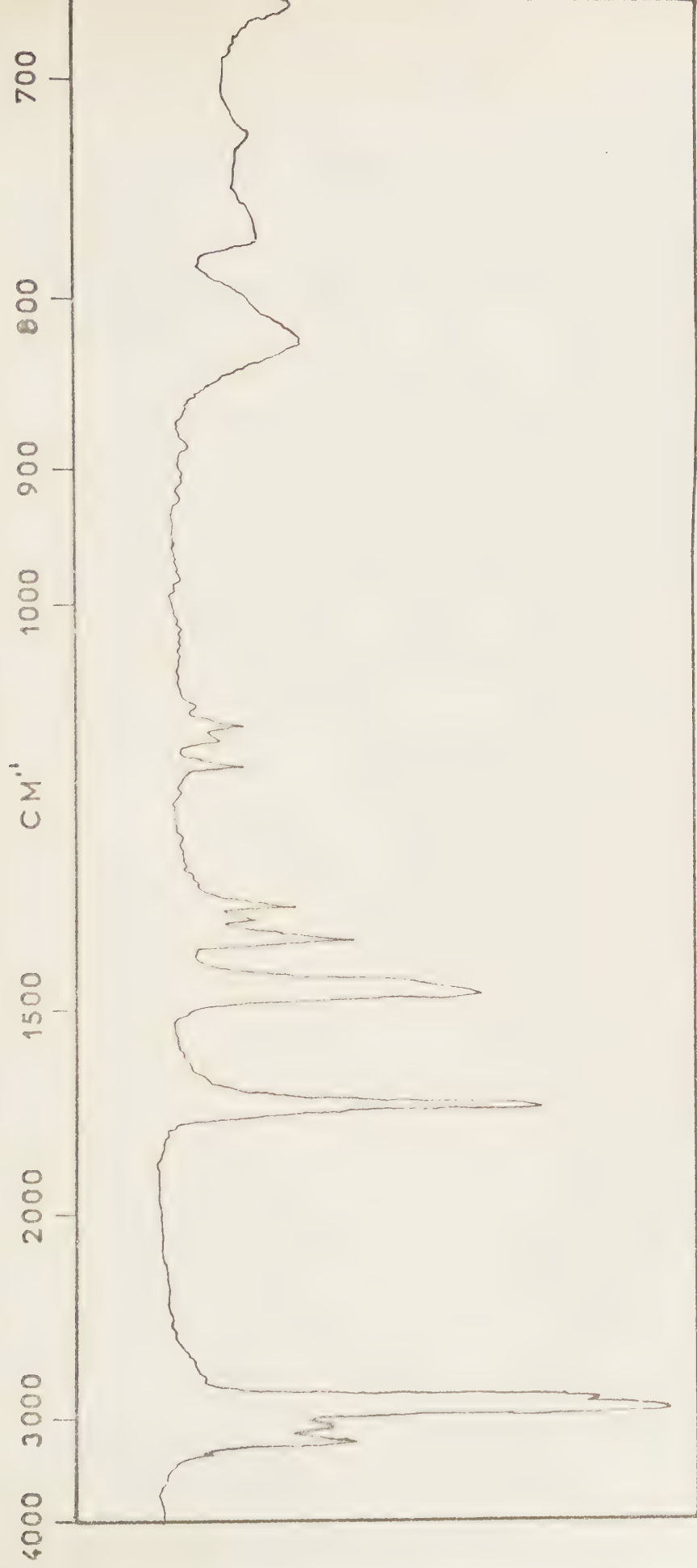
Dans ce dernier cas, cette modification de la bande due au carbonyle s'accompagne d'un changement important dans l'aspect de ces spectres dans deux domaines principaux :

a - la région entre 1000 et 1400 cm^{-1}

b - la région entre 750 et 900 cm^{-1}



dioxo-2,5 méthyl-3(L) isobutyl-6(D) pipérazine



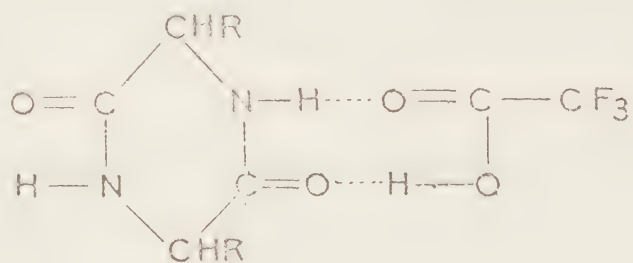
dioxo-2,5 méthyl-3(D) isobutyl-6(D) pipérazine

a) La dicétopipérazine "DL" présente des bandes à 1090, 1100, 1115, 1130, 1300, 1315 et 1350 là où son isomère DD en présente seulement à 1090, 1110, 1125, 1150 et 1325 cm^{-1}

b) Entre 750 et 900 cm^{-1} , la différence est encore plus nette. La dicétopipérazine "DL" présente des bandes à 805 (intense), 821 (très faible) et 845 (intense) alors que l'autre présente deux bandes à 765 (moyenne) et à 821 cm^{-1} (intense).

4°) Etude par R.M.N. des dicétopipérazines

Nous avons pris les spectres de résonance magnétique nucléaire des dicétopipérazines en solution dans l'acide trifluoroacétique pur. L'acide trifluoroacétique est le seul solvant dans lequel ces produits soient suffisamment solubles. Les dicétopipérazines se dissolvent immédiatement. On peut utiliser ce solvant même non parfaitement anhydre car le pic dû à l'eau résiduaire se trouve loin à l'extérieur de la zone intéressante. La forte solubilité des dicétopipérazines s'explique par la formation vraisemblable d'une association par liaison hydrogène entre le solvant et le soluté de la forme suivante. Cela est d'autant plus probable que nous connaissons la faculté de ces produits de donner des liaisons hydrogène.



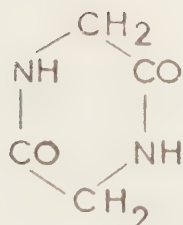
Nous avons vérifié que l'acide trifluoroacétique ne racémisait pas les dicétopipérazines en suivant l'évolution d'un spectre dans le temps. Nous avons pu remarquer, en utilisant une même solution à plusieurs jours d'intervalle, que nous obtenions des spectres rigoureuse-

ment superposable (si le produit existait sous forme d'un racémique spectroscopiquement différent).

Voici l'interprétation que nous donnons de ces spectres :

1°) La Dicétopipérazine : Ce spectre a déjà été étudié par Tiers (60). Nos résultats sont en accord avec les siens compte tenu du fait que nous avons pris comme référence le T.M.S. externe au lieu de prendre, comme lui, le T.M.S. interne. Nous appelons S la surface relative des pics.

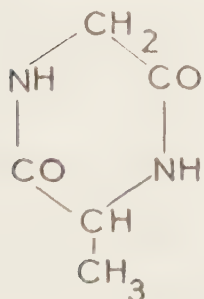
Le spectre comprend deux pics :



a) $\tau = 2,18$ (469 Hz); $S = 1/3$: ce signal est attribué aux protons portés par les atomes d'azote.

b) $\tau = 6,03$ (238 Hz); $S = 2/3$: ce signal est celui des protons des groupes méthylène.

2°) Dicxo-2,5 méthyl-3(DL) pipérazine : Le spectre se décompose en quatre parties :



a) $\tau = 2,03$ (478 Hz); $S = 1/8$: des considérations que nous verrons plus loin permettent d'attribuer ce signal au proton en 4.

b) $\tau = 2,18$ (469 Hz); $S = 1/8$: les mêmes considérations font attribuer ce pic au

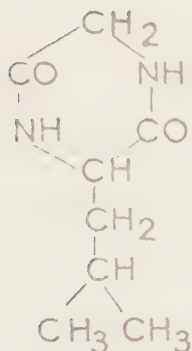
proton situé en position 1.

c) $\tau = 5,96$ (242 Hz); $S = 3/8$: c'est la superposition d'un pic simple dû aux protons en 6 et d'un quadruplet dû au proton en 3 couplé avec les trois atomes d'hydrogène du groupe méthyl en α du cycle.

d) $\tau = 0,74$ (75,2 Hz); $S = 3/8$: c'est un doublet ($J = 6,5$ Hz) représentant les protons du groupe méthyl en α du cycle.

3°) Dioxo-2,5 isobutyl-3(L) pipérazine.

Nous trouvons sur ce spectre :



a) $-\tau = 1,9$ (486 Hz); $S = 1/14$: ce signal est celui du proton en 4.

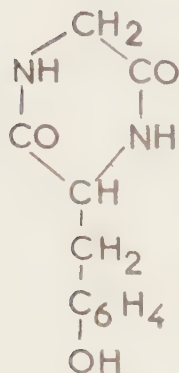
b) $-\tau = 2,21$ (496 Hz); $S = 1/14$: ceci représente le proton du NH en position 1.

c) $-\tau = 6,01$ (239 Hz); $S = 3/14$: ce pic flou est la superposition d'un singulet dû aux protons en 6 et d'un triplet dû au proton en 3 couplé avec les protons du méthylène en α .

d) $-\tau = 8,53$ (87,8 Hz); $S = 3/14$: c'est un pic large représentant les protons $-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{CH}}}$ du groupement isobutyl en 3.

e) $-\tau = 9,38$ (37 Hz); $S = 6/14$: c'est un doublet ($J = 4,5$ Hz) dû aux protons des groupes méthyl du substituant isobutyl en 3 ; ce sont les protons en δ du cycle.

4°) Dioxo-2,5 parahydroxybenzyl-3(L) pipérazine : on trouve



a) $-\delta = 2,18$ (469 Hz): il s'agit du signal du proton en position 1.

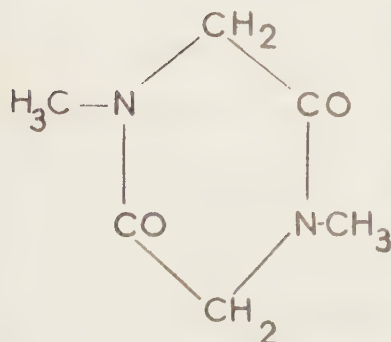
b) $-\delta = 2,5$ (450 Hz): pic attribué en position 4.

c) $-\delta = 3,38$ (397 Hz): un quadruplet caractéristique des quatre protons du cycle aromatique (cas A_2B_2).

Avec les connaissances actuelles en RMN, on ne peut donner une interprétation du reste du spectre car le carbone en α du cycle est un carbone "pseudoasymétrique".

On désigne ainsi un carbone qui porte deux substituants différents et deux atomes d'hydrogène. On a constaté que dans certains cas, cette disposition provoquait des irrégularités par rapport au spectre attendu.

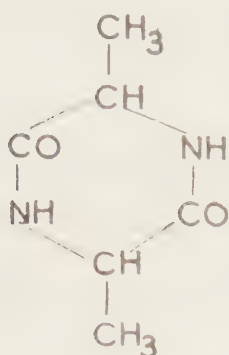
5°) Dioxo-2,5 diméthyl-1,4 pipérazine : le spectre très simple présente deux pics.



a) $-\delta = 5,90$ (245,5 Hz), $S = 2/5$: c'est le signal des protons du cycle.

b) $-\delta = 7,27$ (163,8 Hz), $S = 3/5$: il s'agit du signal des protons portés par les groupes méthyl sur les atomes d'azote.

6°) Dioxo-2,5 diméthyl-3 (L), 6 (L) pipérazine : le spectre comprend trois parties essentielles.



a) $-\tau = 2,6$ (476 Hz) $S = 1/5$: ce pic large représente les protons portés par les atomes d'azote en 1 et 4.

b) $-\tau = 5,93$ (244 Hz) $S = 1/5$: c'est un quadruplet dû aux protons en position 3 et 6 du cycle et qui sont couplés aux protons des groupes méthyl en α . ($J = 6,4$).

c) $-\tau = 8,73$ (75,9 Hz), $S \approx 3/5$: on trouve un doublet ($J = 6,9$ Hz) dû aux protons des groupes méthyl couplés avec les atomes d'hydrogène en position 3 et 6.

7°) Dioxo-2,5 diméthyl-3 (D), 6 (L) pipérazine : ce spectre un peu différent du précédent, il présente :

a) $-\tau = 2,16$ (470 Hz), $S = 1/5$: c'est le signal des protons portés par les atomes d'azote.

b) $-\tau = 5,85$ (248 Hz), $S = 1/5$: il s'agit du quadruplet dû aux protons en 3 et 6 ($J = 6,5$)

c) $-\tau = 8,78$ (72,8 Hz), $S = 3/5$: ce doublet ($J = 6,9$ Hz) représente les protons des groupes méthyl en 3 et 6.

8°) Dioxo-2,5 diméthyl-3,6 pipérazine racémique : ce spectre est la superposition des spectres précédents avec les valeurs suivantes pour τ .

a) $-\zeta = 2,16$ (470 Hz)

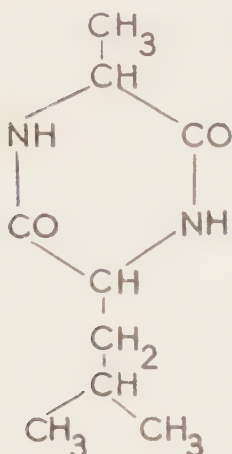
b) $-\zeta = 5,95$ (243 Hz), $J = 6,8$ Hz

c) $-\zeta = 8,78$ (73,1 Hz), $J = 6,9$ Hz

d) $-\zeta = 8,73$ (76,1 Hz), $J = 6,9$ Hz

9°) Dioxo-2,5 méthyl-3 (D) isobutyl-6 (D) pipérazine :

Les résultats précédents permettent d'interpréter avec certitude ce spectre où nous trouvons cinq parties.



a) $-\zeta = 2,08$ (475 Hz), $S = 2/16$: ce pic étalé est dû à la superposition des signaux des protons portés par les atomes d'azote en 1 et 4 sur le cycle. L'étalement provient de ce que les maxima de ces pics ne coïncident pas exactement.

b) $-\zeta = 6,16$ (239 Hz), $S = 2/16$: cet ensemble de pics complexes provient de la superposition d'un triplet dû au proton en 6 sur le cycle couplé avec le méthylène en α et d'un quadruplet dû au proton en 3 couplé aux protons du groupe méthyl adjacent. La résolution de l'appareil ne permet pas de mesurer les constantes de chaque couplage.

c) $-\zeta = 8,75$ (74,8 Hz), $S = 3/16$: c'est un doublet ($J = 6,8$ Hz) dû aux protons portés par le groupe méthyl en 3 et qui sont couplés au proton en 3 sur le cycle.

d) $-\tau = 9,38$ (37 Hz), $S = 6/16$: ce doublet ($J = 4,2$ Hz) est attribué aux deux protons des groupes méthyl en γ du cycle.

e) - Les protons de la partie du substituant en 6 donnent un signal large qui se superpose aux deux précédents signaux.

10°) - Dioxo-2,5 méthyl-3 (L) isobutyl-6 (D) pipérazine :
Ce spectre est pratiquement identique au précédent avec les caractéristiques suivantes :

a) $-\tau = 2,28$ (463 Hz), $S = 2/16$: pic flou dû aux protons en 1 et en 4.

b) $-\tau = 6,0$ (240 Hz) : cet ensemble complexe représente les protons en 3 et 6 sur le cycle.

c) $-\tau = 8,78$ (73 Hz), $S = 3/16$: ce doublet représente les protons portés par le groupe méthyl en α du cycle.

d) $-\tau = 9,40$ (36 Hz), $S = 6/16$: ce doublet ($J = 4,2$ Hz) représente les six protons en γ du cycle.

e) - Les trois protons en α et β du cycle donnent un signal très étalé qui se superpose aux deux précédents.

Conclusion de l'étude des spectres RMN

Considérons le cas où la dicétopipérazine provient d'un acide aminé $\text{NH}_2\text{-CHR-COOH}$ et de glycine, le tableau

suisant donne la valeur de ζ correspondant aux protons des "NH" du cycle en fonction de "R".

TABLEAU VI

R	ζ (NH)	
H	2,18	
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,21	1,9
CH_3	2,18	2,03
$\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{OH}$	2,18	2,5

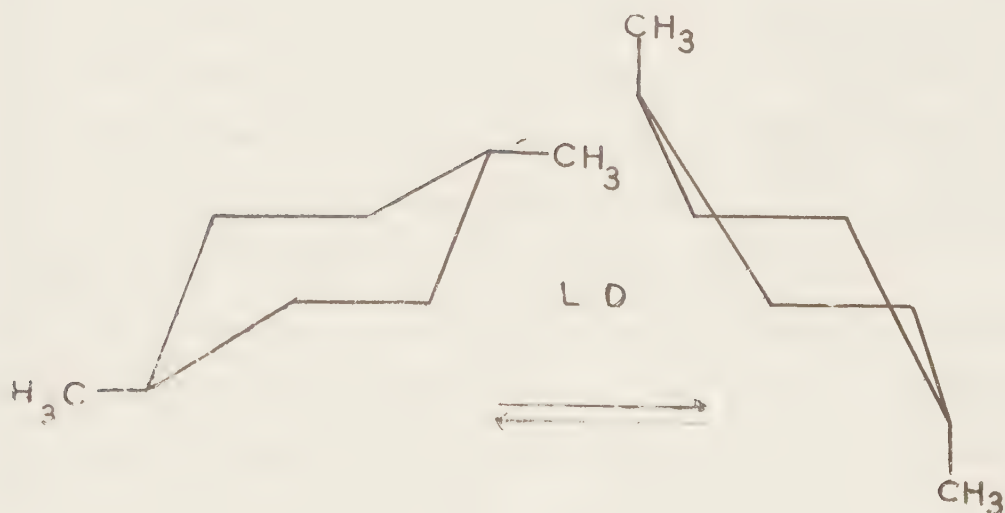
Nous pouvons donc distinguer sur le spectre les protons en 1 et 4 sur le cycle. Le signal du proton en 1 est toujours à la même valeur $\zeta = 2,18$. L'influence du substituant en 3 s'exerce sur le NH voisin et non sur l'autre.

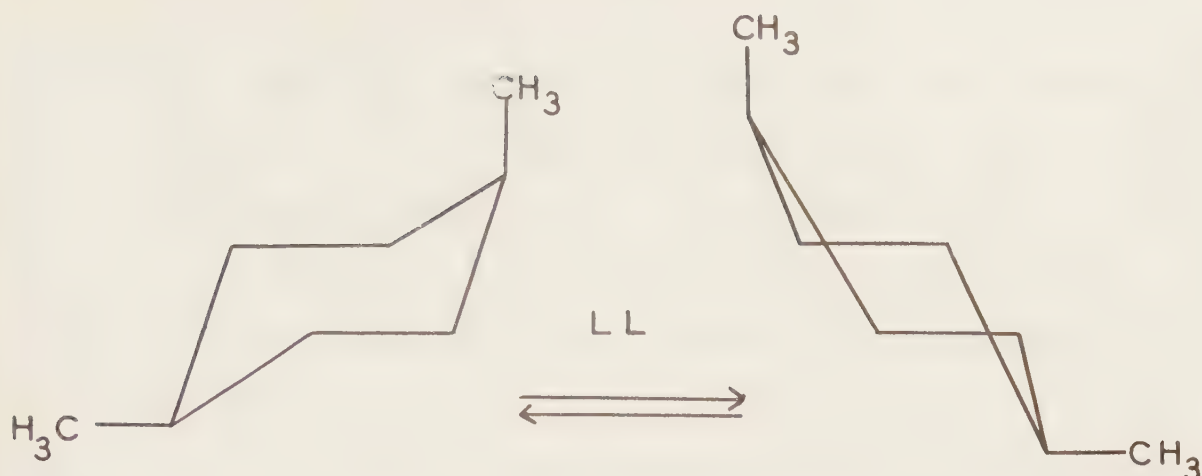
Les protons situés à un champ voisin de $\zeta = 8,75$ (75 Hz) sont intéressants car le déplacement chimique semble dépendre du caractère optique des carbones asymétriques du cycle.

Considérons d'abord le cas simple des dioxo-2,5 diméthyl-3,6 pipérazine LD et LL. Dans le premier cas, où les deux carbones asymétriques sont différents (l'un provient de (L) Alanine, l'autre de (D) Alanine), les protons portés par les groupes méthyl fixés sur ces

carbones donnent un signal à une valeur plus élevée de ζ (8,78) que dans le second cas (8,73). Ils ont toutefois la même constante de couplage. Sur le produit racémisé, on distingue très nettement les deux doublets.

Supposons, par exemple, que la dicétopipérazine possède en solution la structure chaise. Pour les deux énantiomorphes, nous avons les structures possibles suivantes avec possibilité d'équilibre entre deux formes :





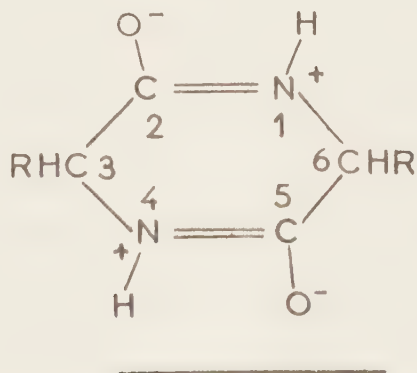
Dans le premier cas, les structures ne sont pas identiques, il n'y a donc aucune raison pour qu'elles aient même énergie. Or nous n'avons qu'un signal pour les protons des deux groupes méthyl : il y a donc échange rapide entre les deux structures.

Dans le second cas, les structures sont identiques : le signal est un signal moyen entre celui d'un méthyl axial et celui d'un méthyl équatorial, avec égale participation de l'un et de l'autre. Or on sait qu'un méthyl axial donne un signal à une valeur plus élevée du champ qu'un méthyl équatorial ; cela est vrai notamment dans le cas des deux acétals du pentanediol-2,4 (66) :



On retrouve ces distinctions dans les spectres des dioxo-2,5 méthyl-3 isobutyl-6 pipérazines: Les signaux des groupes méthyl sont à $\delta = 8,78$ dans le cas DL et à $\delta = 8,75$ dans le cas DD. On peut donc penser que la structure à configuration diaxiale est prépondérante en solution.

Nous avons pris comme hypothèse de départ que la structure était chaise, car on a l'habitude de considérer une telle structure plus stable. Cependant, dans le cas présent, certains faits nous obligent à considérer comme également probable une structure bateau : en effet, on a montré précédemment l'importance de la mésomérie dans les dicétopipérazines. L'établissement de liaisons hydrogène avec le solvant favorisé cette mésomérie : cette mésomérie tend à mettre respectivement $C_6N_1C_2C_3$ et $C_3N_4C_5C_6$ dans des mêmes plans et à favoriser une structure bateau ;



Il faut remarquer que les déplacements chimiques d'un hydrogène du cycle varie en sens inverse de celui d'un hydrogène en du cycle.

Nous avons essayé de chiffrer ce phénomène (calculs faits dans l'hypothèse d'une structure bateau).

Nous avons pour les hydrogènes en α

$$75,9 = x \delta a + (1 - x) \delta e$$

$$72,8 = \frac{1}{2} (\delta a + \delta e)$$

$$\text{si } \Delta = \delta e - \delta a, \quad x = \frac{\Delta - 6,2}{2\Delta}$$

pour les hydrogènes du cycle

$$x = \frac{\Delta' - 8}{2\Delta}$$

Traçons les courbes représentatives sur un même graphique : la courbe $x = f(\Delta)$ est au-dessus de la courbe $x = f(\Delta')$

Les données de la littérature sur les cyclohexanes, ou les trioxanes substitués conduisent à

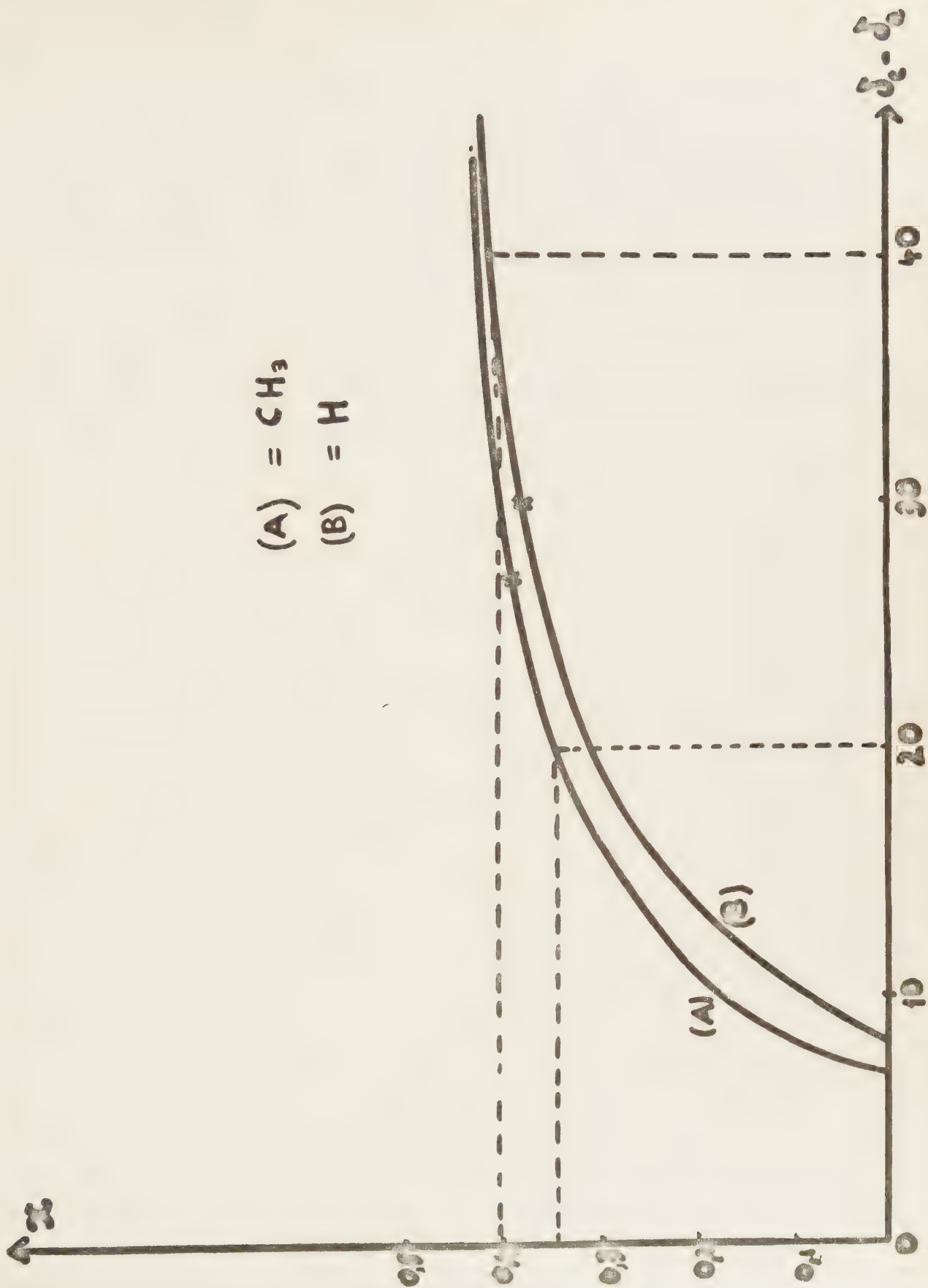
$$\Delta' = 30 \text{ Hz} \quad (69,70,71)$$

$$\Delta = 27 \text{ Hz}$$

Reportons ces valeurs sur la courbe. Les deux courbes fournissent $x = 0.37$

Il y a bien une concordance remarquable entre les résultats fournis par les deux courbes.

En résumé, on peut affirmer que l'étude des spectres RMN des dicétopipérazines permet de séparer trois régions :



(A) = CH_3

(B) = H

- une région de champ faible (460-480 Hz ; $\tau = 1,9-2,5$)
où se trouvent les bandes d'absorption des protons de l'azote

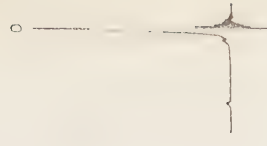
- une région de champ moyen (240-250 Hz ; $\tau = 5,83-6,2$)
où les protons sur le cycle donnent un signal

- une région de champ élevé (0-80 Hz ; $\tau = 8,7-10$)
où l'on peut séparer les protons en α , β et γ du cycle
et dont l'aspect varie avec la stéréochimie des carbones
assymétriques sur le cycle.



propylamine





2_5 dioxo 3 (D L) methyl Piperazine



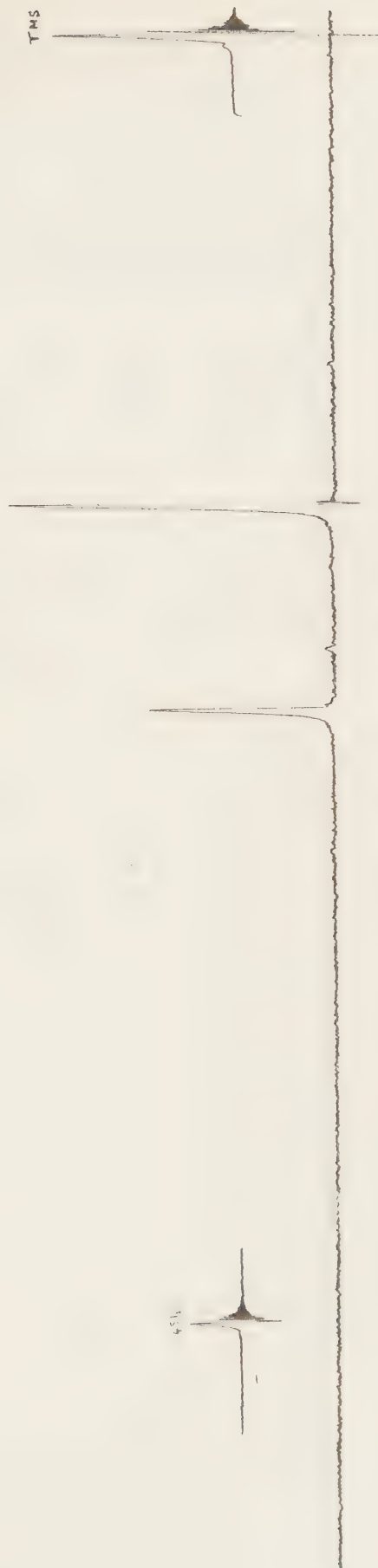
25 dioxo 3 (L) isobutyl piperazine

4.511

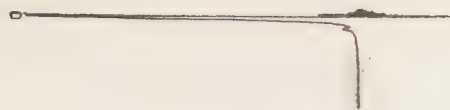
TMS



2_5 d i o x o 3 (L) p a r a h y d r o x y b e n z y l P é r a z i n e



2,5 dioxo N,N' diméthyle Pipérazine



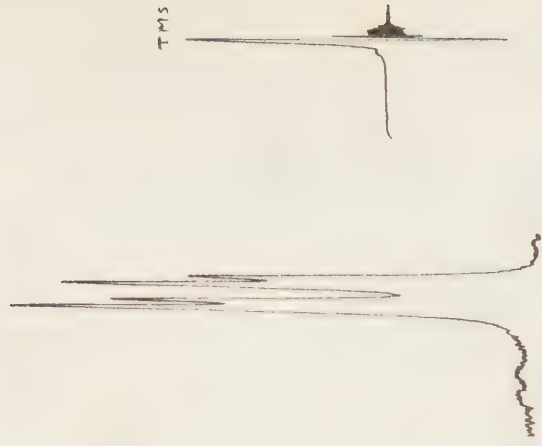
25 dioxo 36 (L) diméthyl Pipérazine





2,5-dioxo-3,4-dimethyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-ylidene-methylamine





25 class 36 (D,L) dimethyl piperazine





2-5 dioxo 3(L) méthy 6 CD isobutyl Pipérazine

452

b) Application à la détermination exacte de la nature
des racémiques de l'Echinuline.

L'étude des spectres de R.M.N. des dicétopipérazines nous servira dans le paragraphe suivant à interpréter les spectres de l'Echinuline et de l'Hexahydroéchinuline.

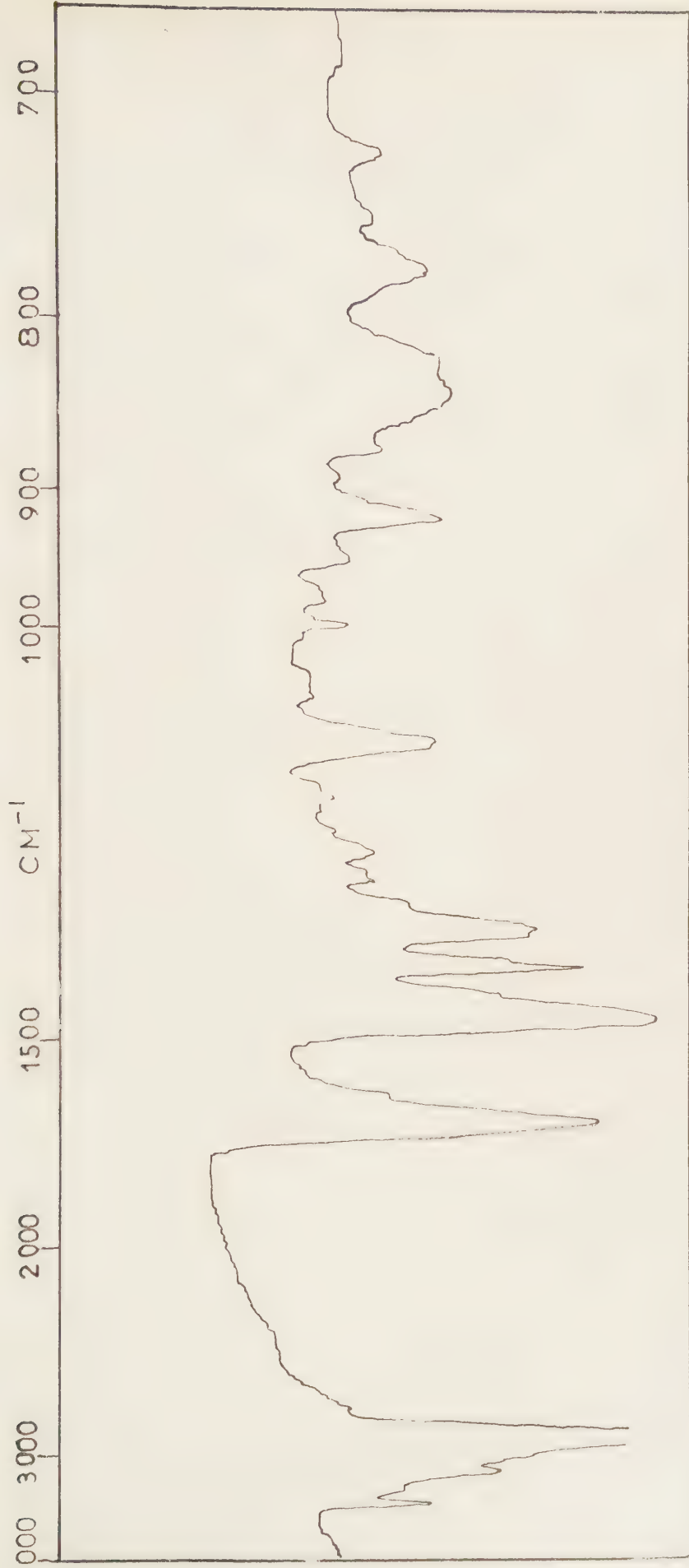
Nous allons ici essayer de déterminer la stéréochimie des racémiques.

Nous avons remarqué, plus haut, que si deux carbones assymétriques d'un cycle de dicétopipérazine sont de configuration optique différente, le spectre infrarouge présente un dédoublement de la bande carbonyle. Or, l'Echinuline et son racémique à haut point de fusion présentent une bande carbonyle simple et fine à 1670 cm^{-1} . Ces deux spectres sont en tous points superposables. Par ailleurs, on a montré que, par hydrolyse acide de l'Echinuline, on séparaît (L) Alanine (9). Le spectre infrarouge du racémique à bas point de fusion, dont la solubilité supérieure permet des mesures en R.M.N., présente une bande carbonyle dédoublée à 1660 cm^{-1} et 1690 cm^{-1} .

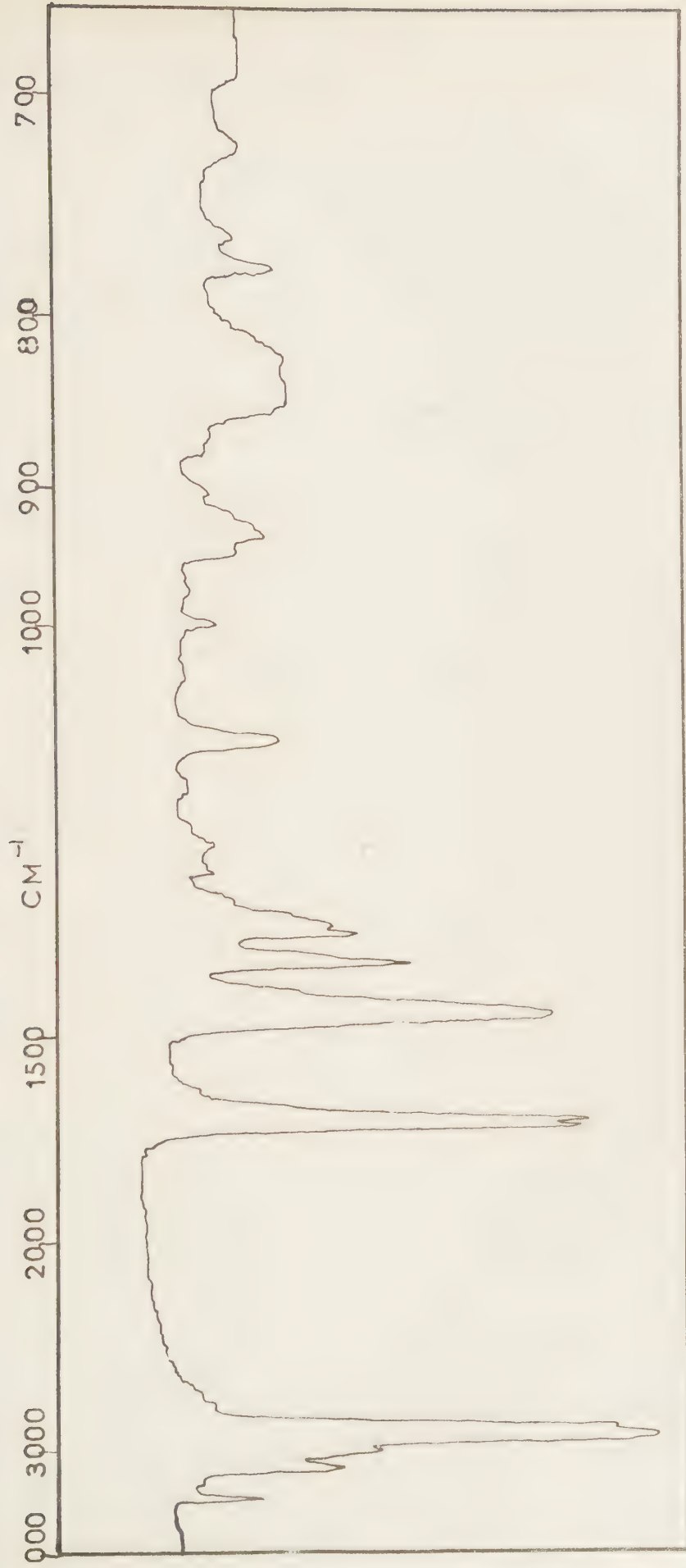
Nous en avons conclu que le racémique à haut point de fusion avait probablement la structure LL+ DD, l'Echinuline naturelle ayant la structure LL.

Par contre, le racémique à bas point de fusion devait avoir la structure LD + DL.

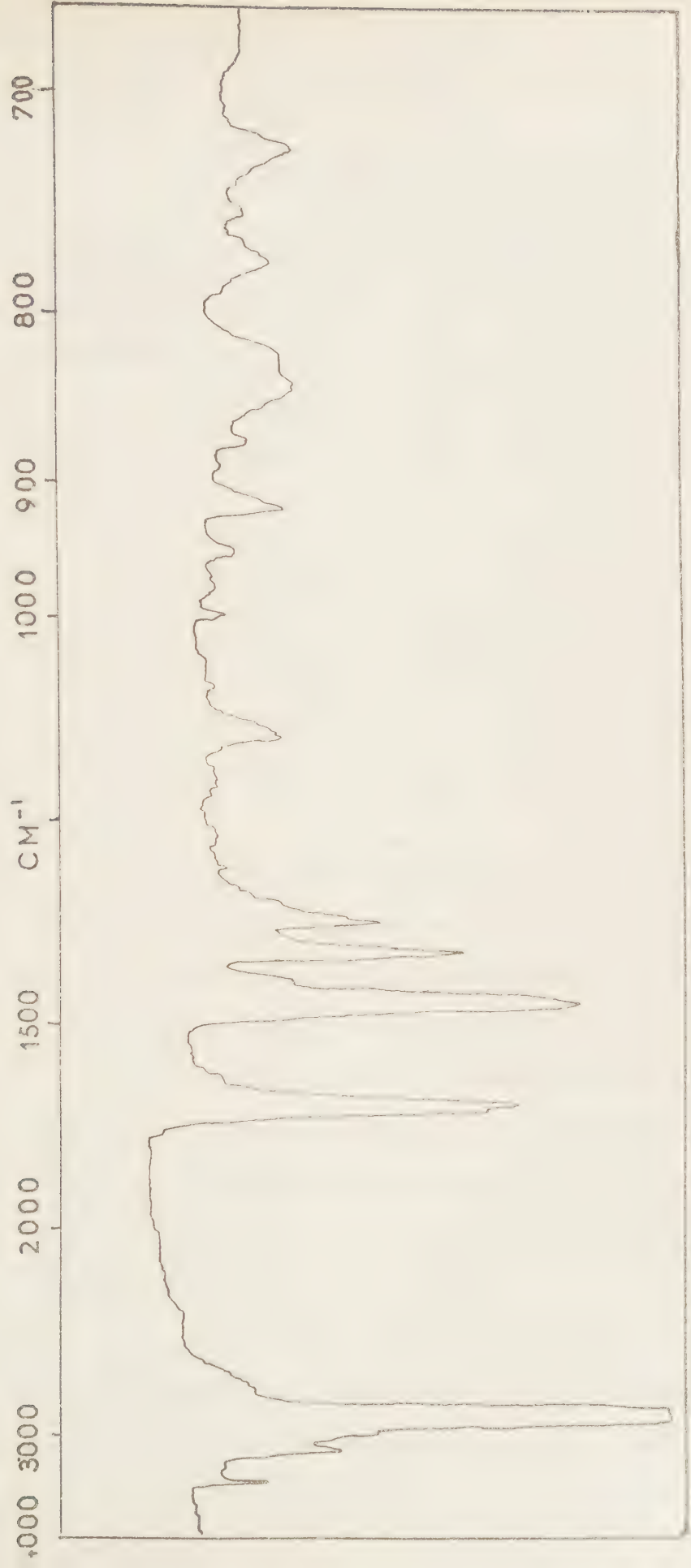
D'autre part, sur le spectre infrarouge, le racémique à bas point de fusion présente un élargissement de la bande vinylique qui, à 926 cm^{-1} , n'est plus complètement séparée d'une bande plus faible que l'on retrouve à 942 cm^{-1} dans l'Echinuline et dans son racémique à haut point de fusion.



ECHINULINE RHF



ECHINULINE RBF



ECHINULINE naturelle

c) Structure de l'Echinuline

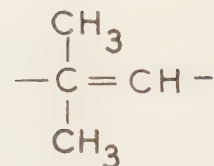
En 1960, Witkop avait montré sur quelques indoles, substitués sur la seule partie Pyrrolique, que l'on pouvait séparer les protons de la partie benzénique des protons de la partie pyrrolique ; de plus, il pouvait identifier sur le spectre de R.M.N. les signaux des protons en position 2 et 3 sur le cycle pyrrol.

Dans le cas de l'Echinuline, le problème se complique par suite de la présence d'un grand nombre d'atomes d'hydrogène dans la molécule et aussi du fait de la présence de quatre protons portés par des carbones d'hybridation sp^2 . Peu parmi eux sont chimiquement équivalents.

Les spectres de R.M.N. des racémiques à bas point de fusion de l'Echinuline et de l'Hexahydroéchinuline ont été pris sur les produits deutérés en position 1 afin d'éliminer le signal du proton 1.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-contre. Le solvant utilisé pour l'Echinuline et les indoles fut le deutérochloroforme en dépit de la gêne qu'occasionne aux faibles concentrations l'absorption de l'hydrogène résiduaire ($\tau = 2,77$).

Le système des protons vinyliques doit comporter 15 raies dont 3 de combinaison, ces dernières étant trop faibles pour pouvoir être décelées avec certitude.



Dans la formule VI, le spectre de la partie se superpose une seule fois au spectre de la partie vinylique alors qu'elle se superposera deux fois dans la formule IX.

TABLEAU VII

Déplacements chimiques en RMN des protons de quelques indoles

simples (échelle de Tiers)

Spectres pris à 40 Mhz. Solvant: CDCl_3

Position des hydrogènes	Me-2	Me-3	di Me 2,3	ter-bu- tyl-2	ter-bu- tyl-3	tri Me 2,5,7	tri Me 3,5,7	tétra Me 2,3,5,7
en 1	-	-	-	2,65	2,50	2,71	3,11	2,80
en 5,7	2,92	2,82	2,95	2,99	2,92	"	"	"
en 4,6						2,92	2,84	2,94
						3,34	3,28	3,32
en 2	"	3,20	"	"	3,17	"	3,53	"
en 3	3,87	"	"	3,87	"	3,99	"	"
- CH_3								
en 2	7,80	"	7,95	"	"	7,67	"	7,75
en 3	"	7,70	7,88	"	"	"	7,62	7,62
en 5,7	"	"	"	"	"	7,85	7,78	7,86
						7,92	7,89	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$								
en 2	"	"	"	8,59	"	"	"	"
en 3	"	"	"	"	8,55	"	"	"

TABLEAU VIII

Absorption RMN des protons

de la deutéro-1 échinuline racémique (B.P.F.)

Spectre pris à 40 MHz - Solvant : CDCl_3 .

Position des maxi. (τ)	Aire Pour 38 H	Attribution
1,96	1,82	NH dans cycle dicétopipérazine c
2,38 3,22	1,93	H en position 4 et 6
3,50 3,74 3,98 4,23	1,22	$-\text{CH}=\text{CH}_2$
4,71 5,00 5,13	3,85	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-(2 \text{ fois}) \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $-\text{CH}=\text{CH}_2$
5,50 5,72 6,04 5,85	2,05	CH dans le cycle dicétopipérazine
6,21 6,42 6,55 6,69 6,88	5,83	CH_2 en α du cycle indole
8,27	12,24	CH_3 en α de $\text{C}=\text{C}$
8,49	9,06	CH_3 sur le cycle dicétopipérazine $\text{CH}_3 \text{ de-} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} -\text{CH}=\text{CH}_2$

TABLEAU IX

Absorption de RMN des protons
de la deutéro-1 hexahydroéchinuline racémique (B.P.F.)

Spectre pris à 40 MHz. Solvant : CDCl_3 .

Position des Max. (τ)	Aire pour 44 H	Attribution
2,21	1,7	NH dans cycle dicétopipérazine
2,83 3,17	1,9	H en position 4 et 6 dans cycle indole
5,58 5,80 5,95 6,14	2,2	CH dans le cycle dicétopi- pérazine
6,42 6,55	2,0	CH ₂ entre cycle indole et cycle dicétopipérazine
7,30	3,9	les deux autres CH ₂ en α du cycle indole
8,16 8,43 8,55	17,2	CH ₂ en β' du cycle indole CH ₃ en β du cycle indole CH ₃ en α du cycle dicéto- pipérazine CH dans $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
8,99 9,07 9,2 9,4	15,2	Tous les CH ₃ restants

Du spectre des indoles, on déduit qu'un hydrogène en 2 produit un signal à une valeur de τ inférieure à 3,53 et qu'un hydrogène en 3 produit un signal à une valeur de τ toujours supérieure à 3,87.

Si l'interprétation donnée dans le tableau est correcte, en passant du spectre de l'Echinuline au spectre de l'Hydroéchinuline, on doit remarquer que doivent être peu modifiées :

- l'absorption due aux atomes d'hydrogène en position 4 et 6 de l'indole.

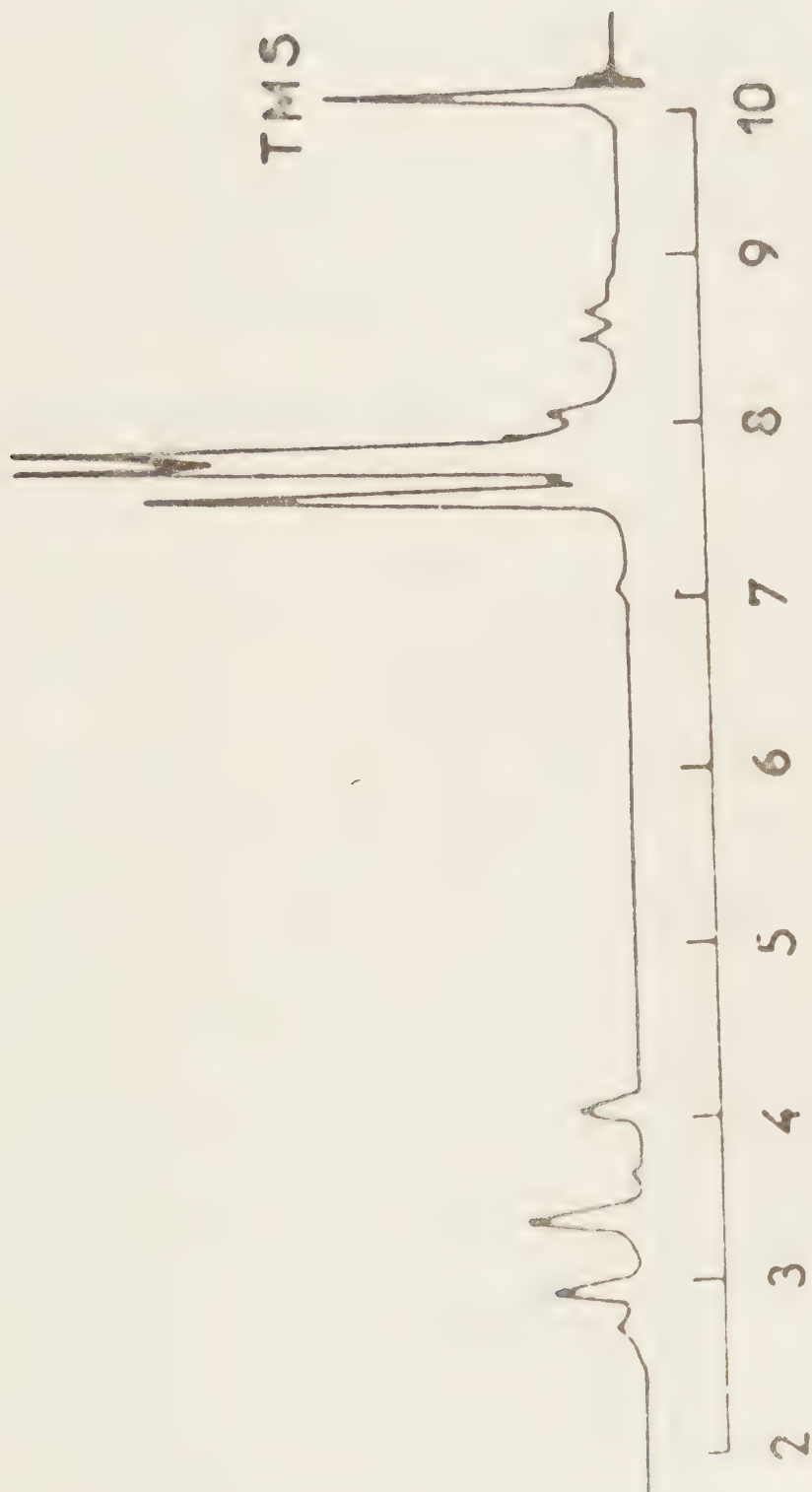
- l'absorption aux atomes d'hydrogène portés par les atomes d'azote du cycle dicétopipérazine.

Par contre, doivent disparaître les raies comprises entre $\tau = 3,30$ et $\tau = 5,20$ qui correspondent à des protons portés par des atomes de carbone d'hybridation sp^2 dans les chaînes latérales en 2,5 et 7.

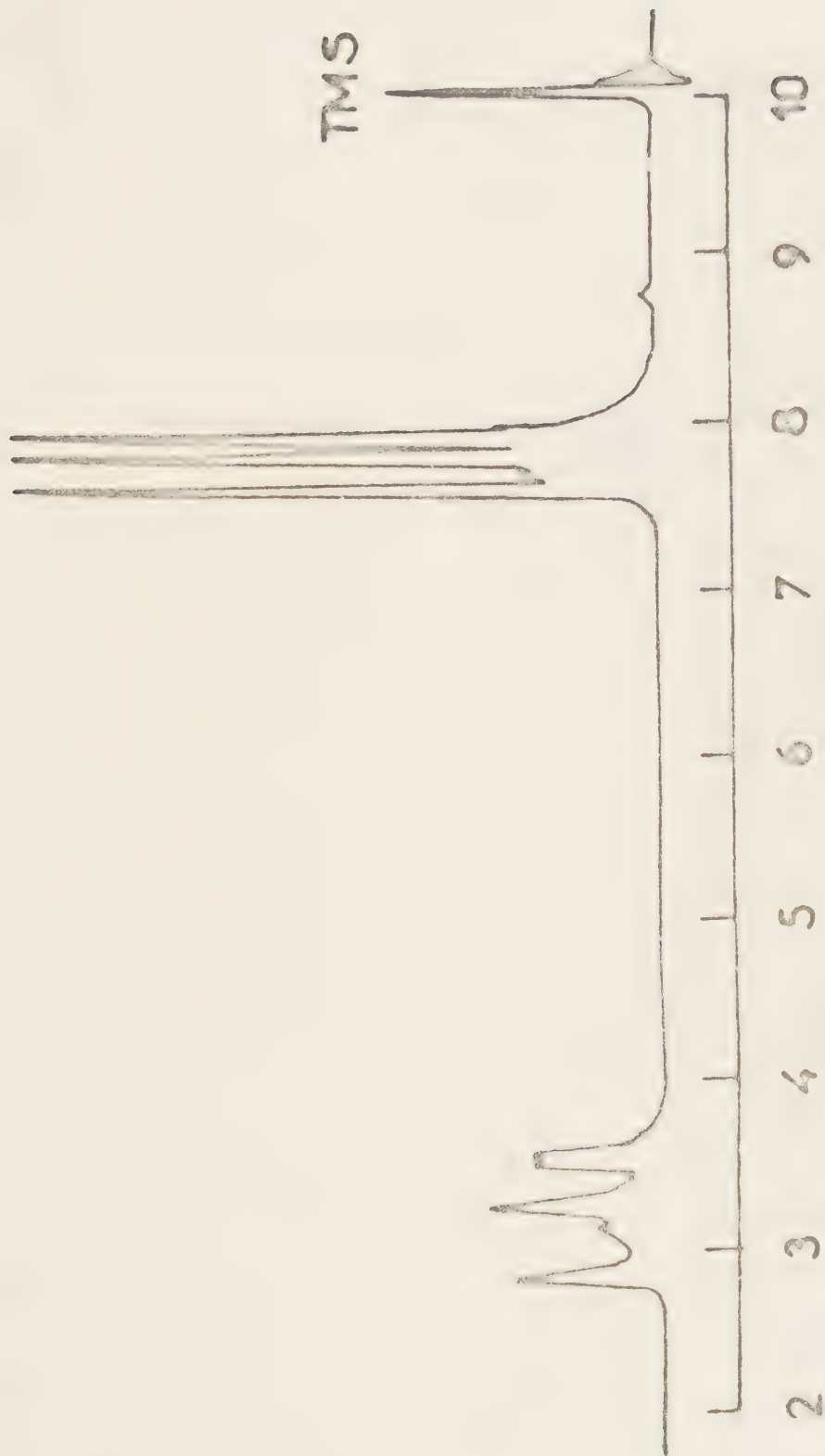
C'est bien ce que l'on observe dans le spectre de l'Hexahydroéchinuline. Ce spectre, plus simple permet de distinguer les protons du groupe méthylène placé en α du cycle indole :

- d'une part, les protons portés par les carbones en α du cycle benzénique de l'indole donnent une absorption maximale à $\tau = 7,30$, là où l'Echinuline ne donne pas d'absorption.

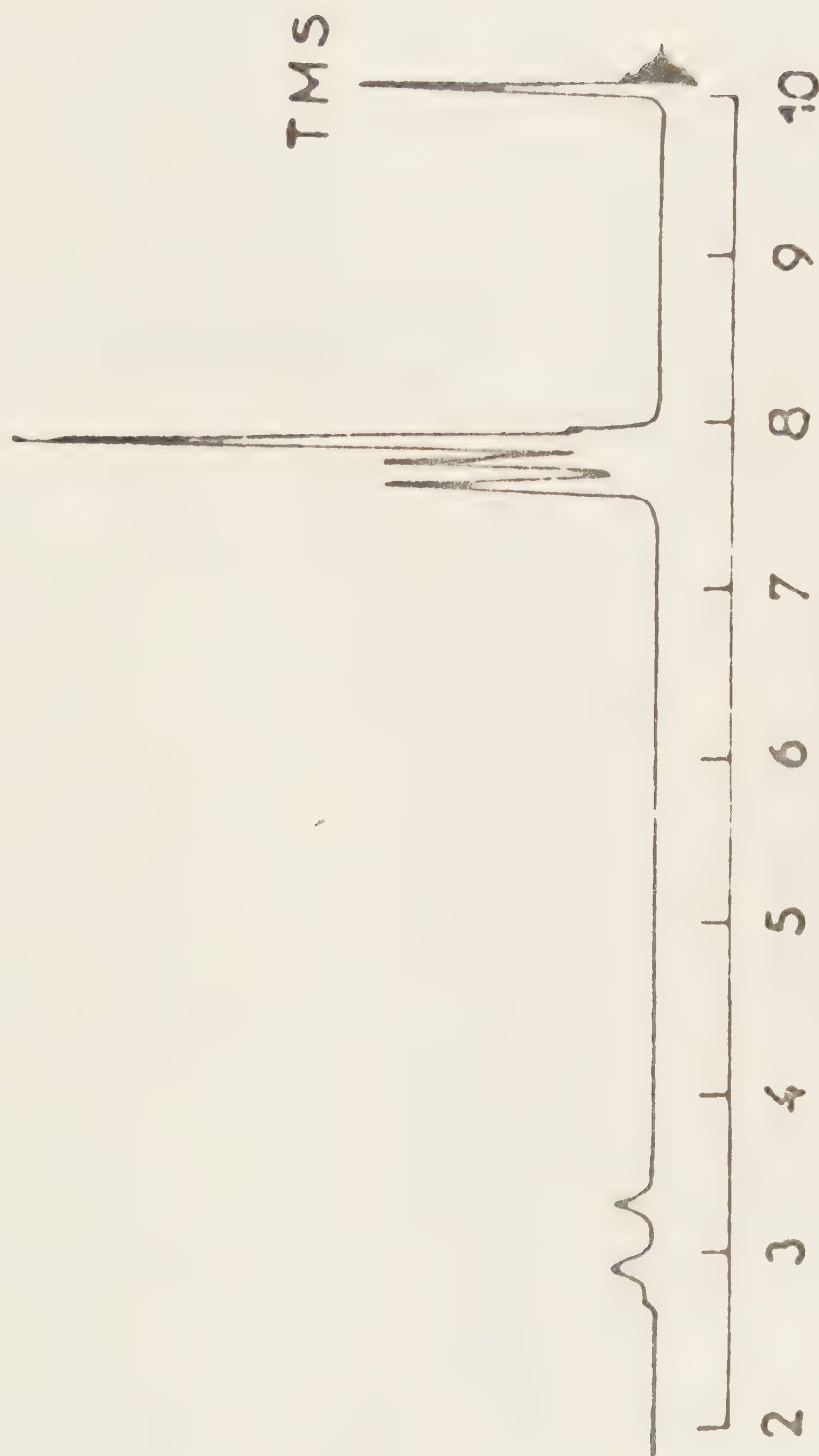
D'autre part, les protons du méthylène placés entre la partie indolique et la dicétopipérazine donnent un doublet par couplage avec le proton du CH voisin.



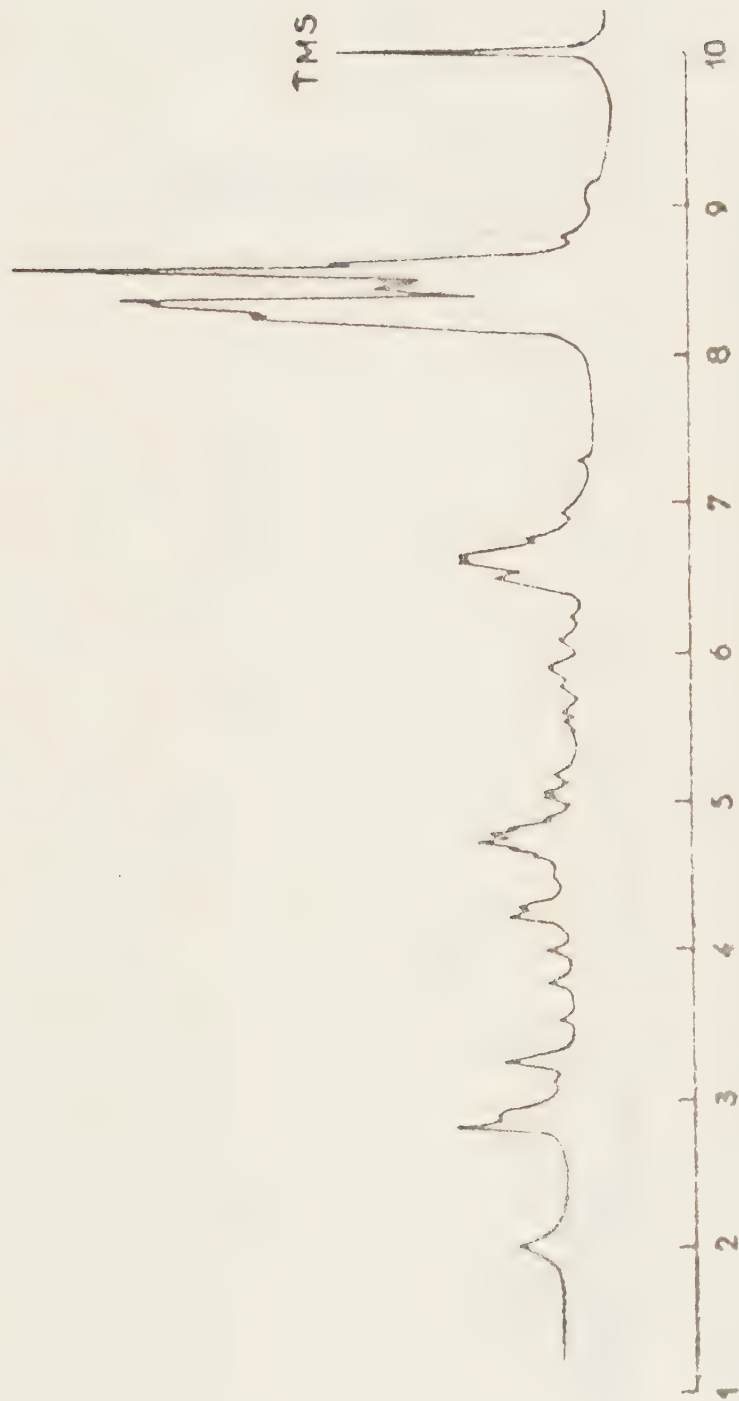
Spectres de RMN des protons du triméthyl-2,5,7 indole.
Spectres pris à 40 MHz ; solvant CDCl_3 .



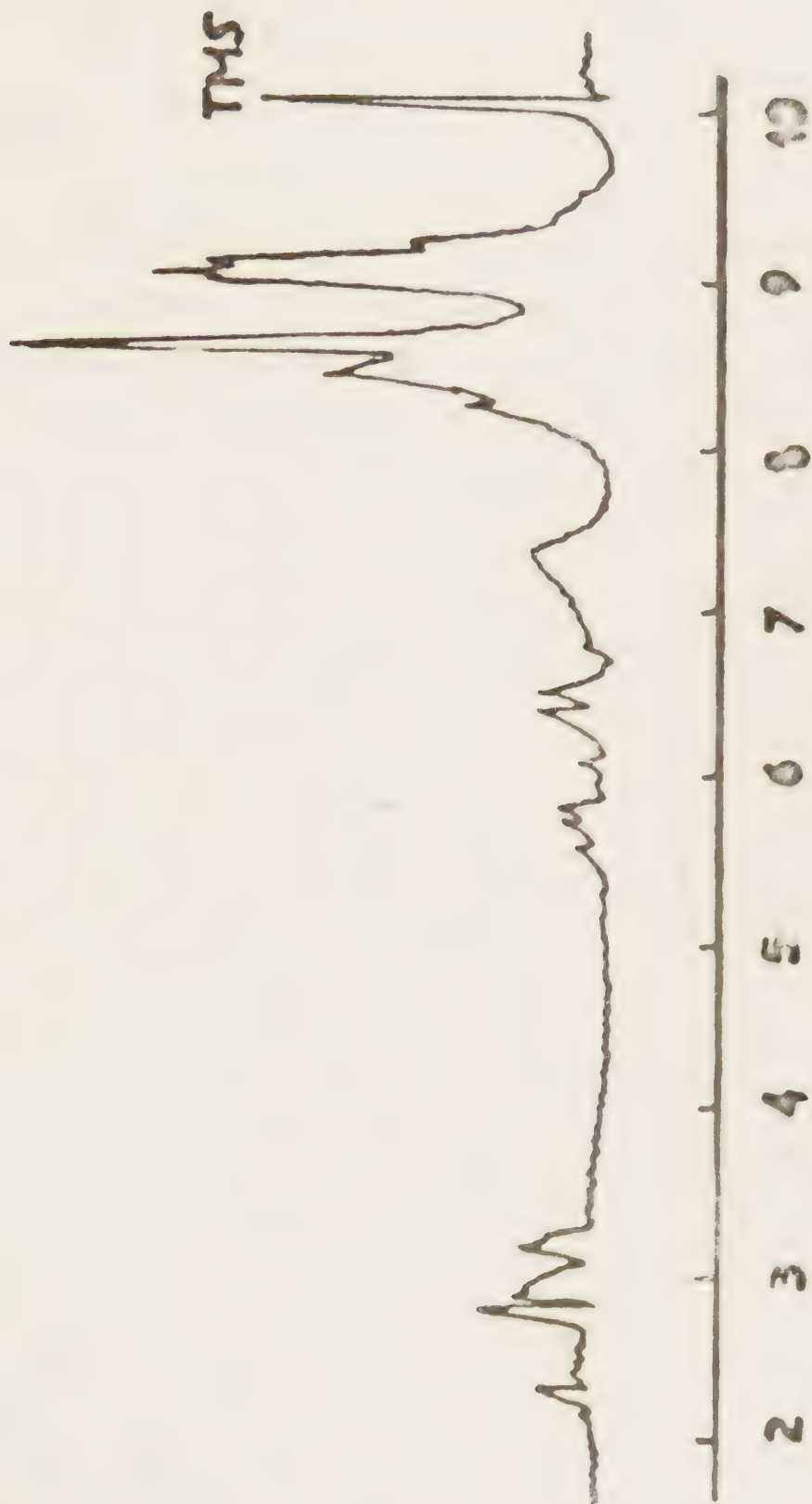
Spectres de RMN des protons du triméthyl-3,5,7 indole.
Spectres pris à 40 MHz ; solvant CDCl₃.



Spectres de RMN des protons du tétraméthyl-2,3,5,7 indole.
Spectres pris à 40 MHz ; solvant CDCl_3 .



Spectre de RMN des protons de la deutéro-1 échinuline,
racémique à bas point de fusion.
Spectre pris à 40 MHz ; solvant CDCl_3 .

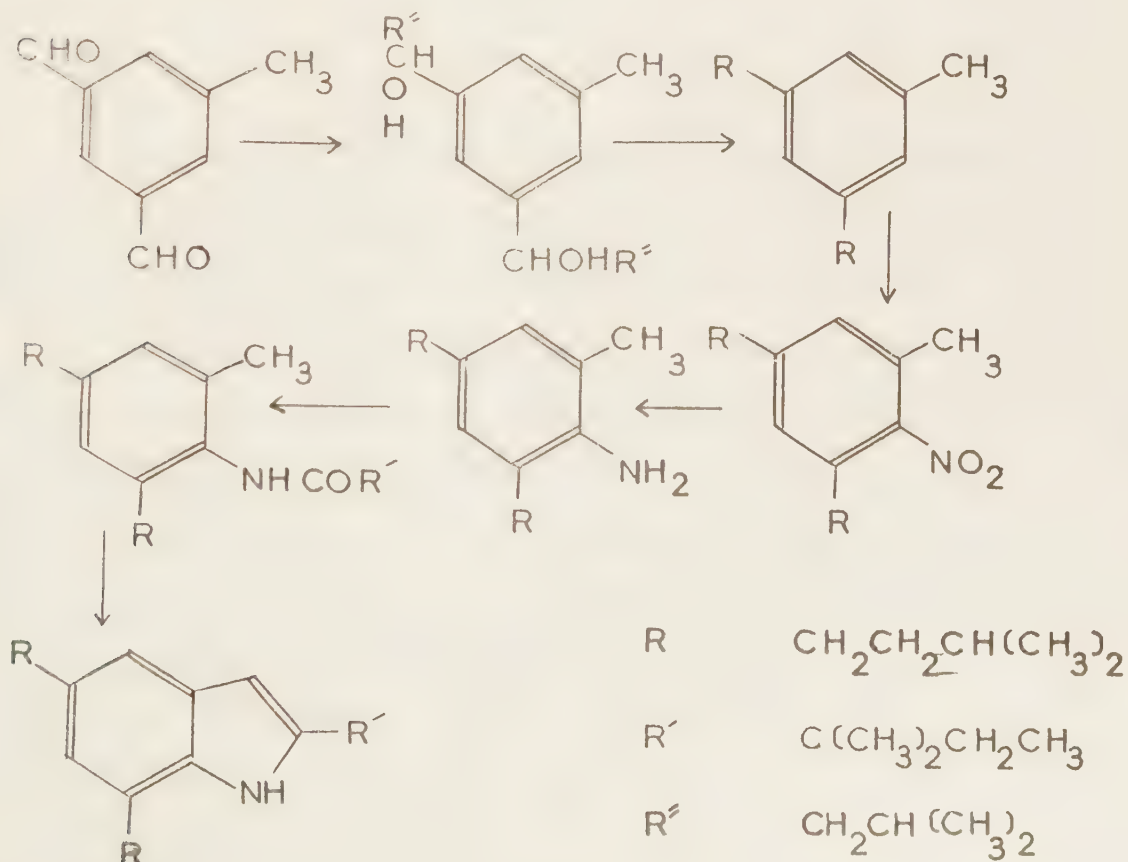


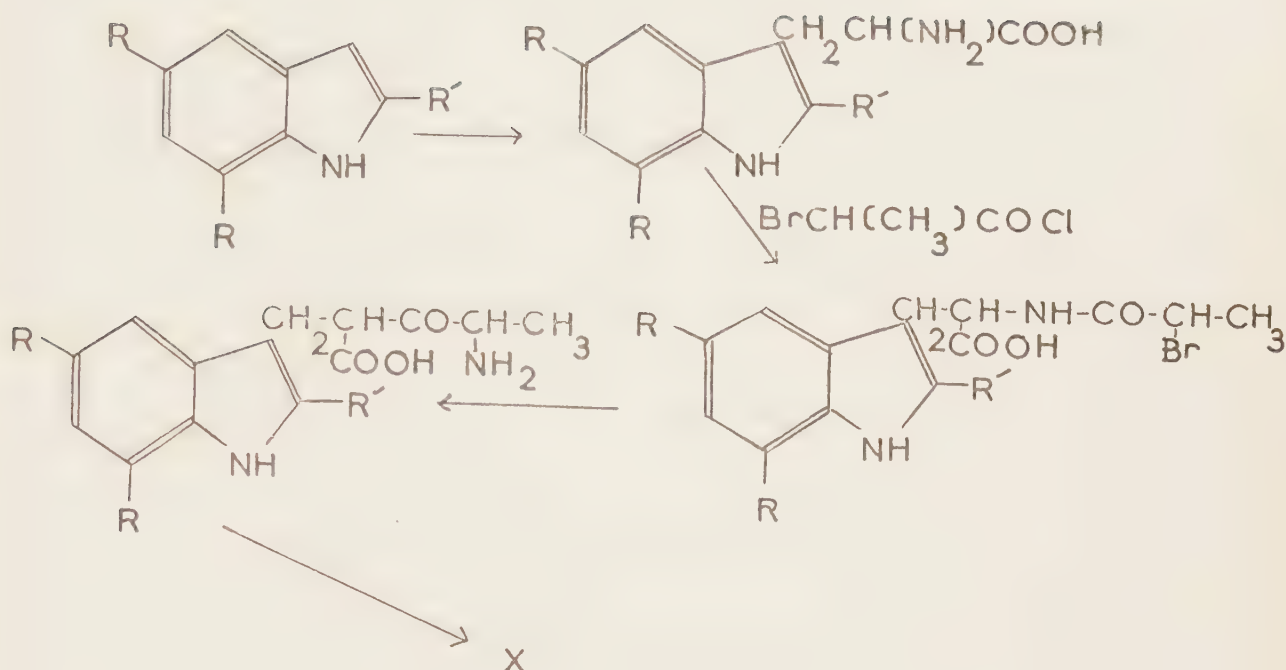
Spectre de RMN des protons de la deutéro-1 hexahydroéchinuline.
racémique à bas point de fusion
Spectre pris à 40 MHz ; solvant CDCl₃.

CONCLUSION

En même temps que nous, le groupe de Milan arrivait à une conclusion identique, et venait, par un procédé purement chimique confirmer nos hypothèses quant à la structure de l'Echinuline. Ils avaient réussi, en effet, la synthèse de l'Hydroéchinuline (24,28) à partir de l'indole de pyrolyse alcaline (25).

Plus récemment, ils parvenaient à réaliser une synthèse totale de l'Hydroéchinuline inactive, d'après le schéma de synthèse suivant :





Dans ces conditions, il semble que soit définitivement réglée la question de la structure de l'Echinuline dont la formule IX est la meilleure représentation.

Le comportement chimique de l'Echinuline est partiellement expliqué. Seule la dégradation par HBr n'a pas d'analogue sur un modèle simple. On peut cependant admettre que dans un indole fortement substitué, comme l'Echinuline, le caractère nucléophile, cause de la rupture, devienne comparable pour les deux positions 2 et 3.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1)- A. QUILICO et L. PANIZZI -
Berichte, 76, 348 (1943)
- 2)- A. QUILICO, L. PANIZZI et V. ROSNATI -
Gazetta Chim. It. 78, 111 (1948)
- 3)- A. QUILICO et C. CARDANI -
Gazetta Chim. It. 83, 155 (1953)
- 4)- A. QUILICO, C. CARDANI et F. PIOZZI -
Gazetta Chim. It. 83 179 (1953)
- 5)- A. QUILICO, C. CARDANI et F. PIOZZI -
Gazetta Chim. It. 85 3 (1955)
- 6)- A. QUILICO, C. CARDANI et F. PIOZZI -
Gazetta Chim. It. 86 211 (1956)
- 7)- A. QUILICO, C. CARDANI et F. PIOZZI -
Rend. Acc. Lincei VIII, 17, 315 (1955)
- 8)- A. QUILICO, C. CARDANI et F. PIOZZI -
Rend. Acc. Lincei VIII, 22, 411 (1955)
- 9)- A. QUILICO, C. CARDANI et F. PIOZZI -
Gazetta Chim. It. 88 125 (1958)
- 10)- A. QUILICO, C. CARDANI et F. PIOZZI -
Rend. Acc. Lincei VIII, 24, 488 (1958)
- 11)- G. CASNATI, F. PIOZZI, A. QUILICO et C. CARDANI -
Tétrahedron Letters, 11, 1 (1959)
- 12)- A.R. PINDER -
Annu. Rep. Progr. Chemie 57, 275 (1960)

- 13)- M.M. MILLER -
The Pfizer Handbook of Microbial Metabolites
Mc Graw Hill, New York- 465 (1961)
- 14)- A.J. BIRCH, G.E. BLANCE, S. DAVID et H. SMITH -
J. Chem. Soc. 3128 (1961)
- 15)- S. DAVID -
C.R. Ac ad. Sci. 251, 2349 (1960)
- 16)- R.H. CORNFORTH et R. ROBINSON -
J. Chem. soc. 680 (1942)
- 17)- R.L. HINMAN et J. LANG -
Tetrahedron Letters 21, 12 (1960)
- 18)- J. MONNIER -
Thèse soutenue le 26 Juin 1959 à la Faculté
des Sciences de Nancy.
- 19)- L.A. COHEN, J.W. DALY, H. KNY, B. WITKOP
J.Am. Chem. Soc. 82 2184 (1960)
- 20)- A. CHEMIZARD, S. DUHOUX, S. DAVID, R. ROMANET -
Bull. Soc. Chim. Fr. 190, 1048 (1963)
- 21)- H. FRIEDLI -
Bull. Soc. Chim. biol. 6, 908 (1924)
- 22)- J.B. BROWN, H.B. HENBEST, E.R.H. JONES -
J. Chem. Soc. p. 3172 (1952)
- 23)- M.A. COLLE et S. DAVID -
C.R. Acad. Sci. 250 2227 (1960)
- 24)- G. CASNATI, A. QUILICO, A. RICCA -
Gazetta Chim. It. 92, (1962)

- 25)- C. CARDANI, A. QUILICO, F. PIOZZI -
Gazetta Chim. It. 85, 3 (1955)
- 26)- G. CASNATI, M.R. LONGELLA, F. PIOZZI, A. RICCA,
A. UMANI-RONCHI -
Tétrahedron Letters 24, 1597-1600 (1964)
- 27)- F. PIOZZI, L. MERLINI, A. QUILICO -
Rend. Acc. Lincei XXXII 162 (1962)
- 28)- G. GAUDIANO, A. RICCA -
Gazetta Chim. It. 87, 789 (1957)
- 29)- H. BROCKMANN, H. MUSSO -
Chem. Ber. 89, 241-52, (1956)
- 30)- L.J. BELLAMY -
"The infra-red spectra of Complex Molecules"
John WILEY & Sons London, p. 203 et suivantes.
- 31)- A. FUJINO, M. YAMAGUCHI -
"IR Spectra" Vol 3 p. 140 (1958)
- 32)- GOEBEL -
J. Pr. (2) 37 176.
- 33)- ABDERHALDEN, SCHWAB -
Hoppe Seyler's 149 100
- 34)- COREY -
J. Chem. Soc. 60, 1598, 1938
- 35)- R. DEGHEIL, R.E. MARSH -
Acta. Cryst. 12, 1007-14 (1959)
- 36)- SHAZOSEKI -
J.Chem. Soc. Japon, Pure Chem. Sect. 77, 346-9
(1956)

- 37)- R. NEWMAN, R.M. BADGER -
J. Chem. Phys. 19, 1147-53 (1951)
- 38) TAKEHIKO SHIMANOUCHI, KENGI KURATANI -
J. Chem. Phys. 19, 1479-80 (1951)
- 39)- C. SANNIE, V. POREMSKI -
C.R. Acad. Sci. 212 786 (1941)
- 40)- L. KAHOVEC, K.W.F. KOHLRAUSCH -
Z. Physik. Chem. 193 188-95 (1944)
- 41)- LOTTE-KELNER -
Proc. Roy-Soc. London A 177 447 (1941)
- 42)- ELLIS et BATH -
Phys. Rev. 55 1098 (1939)
- 43)- ELLIS, BATH -
J. Chem. Phys. 7 862 (1939)
- 44)- H. LENORMAND -
Bull. Soc. Chim. France 33-46 (1948)
- 45)- J.C. WARD -
Proc. Roy. Soc. London A 228, 205-19 (1955)
- 46)- J. CHOUTEAU -
Bull. Soc. Chim. France 473-4 (1951)
- 47)- N.A. PODDUBNAYA, G.I. LAVRINOVA -
Uni. Sc. Nat., Mekh., Astron., Fiz. Khim. 13
n° 3 165-75 (1962)
- 48)- U.V. PONOMAREV, T.A. ALEKCUVA, L.N. AKIMOVA -
Zh. Fiz. Khim. 36 1083-4 (1962)

- 49)- A. VEGOLSKY -
J. Am. Chem. Soc. 80 3361-6 (1958)
- 50)- K.D. KOPPLE, J. KATZ -
J. Am. Chem. Soc. 78 6199-205 (1956)
- 51)- M. TSUBOI -
Bull. Chem. Soc. Japan 22 255 (1949) et 22 215
(1949)
- 52)- A. BUTENANDT -
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 288 279-88 (1951)
- 53)- S. WEISS -
J. Am. Chem. Soc. p. 2497-9 (1951)
- 54)- Z.V. VEGDELEK -
Collection. Czechoslov. Chem. Commun 15 929 (1951)
- 55)- L.C. VINING -
Can. J. Chem. 41, 2903, (1963)
- 56)- SHIRO AKABORI -
J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. 73, 112-15
(1952)
- 57)- J.D. DUTCHER -
J. Biol. Chem. 171, 321-39, (1947)
- 58)- G. DUMM, J.J. GALLAGHER, G.T. NEWBOLT, F.S. SPRING -
J. Chem. Soc. 1949 (Supplement Issue n° 1 S 126)
- 59)- H. OTT, A.J. FREY, A. HOFFMANN -
Tetrahedron 19, 1675 (1963)
- 60)- Tiers -
J. Am. Chem. Soc. 81, 2870 (1959)

- 61)- BERGMANN, ZERVAS -
J. Biol. Chem. 109, 325 (1935)
- 62)- J.C. SHHEWAN -
J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 (1955)
- 63)- G.W. ANDERSON -
J. Am. Chem. Soc. p. 2902 (1950)
- 64)- R.A. BOISSONAS -
Helv. Chim. Acta 34, 874 (1951)
- 65)- S. JAVIS -
C.R. Acad. Sci. 251, 2549 (1960)
- 66)- Y. FUJIMURA -
Bull. Soc. Chim. Japan 37 (7), 1010 (1964)
- 67)- Z. VEJDELEK Collecton -
Czechoslov Chem. Commun 15, 929 (1951)
- 68)- Ch. H. STAMMER -
Expérimentalia 20 (8) 417-18 (1964)
- 69) Pople Schneider Bernstein
High Resolution Nuclear Magnetic Resonance P 392
- 70) ROY H.Bible
Interpretation of N M R Spectra p 20
Plenum Press New York
- 71) ref. 70 p 75

TABLE DES MATIERES

BIBLIOGRAPHIE ET INTRODUCTION	p 6
A)Echinuline	p 6
B)Dicétopipérazines	p 16
CH.1 PREPARATION DES COMPOSES ETUDIES	p 23
A)Echinuline et Hydroéchinuline	p 24
B)Dicétopipérazines	p 27
CH.2 PROPRIETES PHYSIQUES DES COMPOSES	p 52
A)Dicétopipérazines	p 53
1)Point de fusion	p 53
2)Pouvoir rotatoire	p 55
3)Spectres I.R.	p 57
4)Spectres de R.M.N.	p 63
B)Application à l'Echinuline	p 86
C)Structure de l'Echinuline	p 88
CONCLUSION	p 99

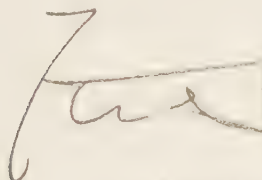
NOM DU CANDIDAT : CHEMIZARD André

Titre et nature de la thèse : Doctorat ès sciences ; Etude de
dicétopipérazines ; application à la structure de l'échinuline".

Vu et approuvé

Le 21 JUIN 1965

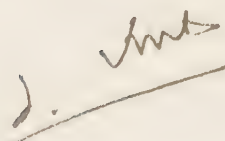
Le Doyen de la Faculté
des Sciences de Nancy

Vu et Permiso d'imprimer

Nancy, le 23 Juin 1965

Le Recteur
Président du Conseil
de l'Université





DEUXIEME THESE

PROPOSITION DONNEE par la FACULTE



Cet exemplaire est imprimé
à des fins particulières et ne
peut en aucun cas être vendu.

Achevé d'imprimer le 29 Juin 1965
à l'atelier de Documentation Universitaire
3, Rue Sellier, 3 NANCY

Dépot légal N° 122 E.N.S.I.C. Editeur
2ème trimestre 1965

